

Hipertensión Arterial Pulmonar. Registro de un centro de referencia en Argentina

Autores

Talavera L *, Cánova J *#, Favalaro L *, Klein F *, Boughen R *, Bozovich G**, Ossés J #***,
Favalaro R ***, Bertolotti A ***.

*: Grupo de Hipertensión Pulmonar. Hospital Universitario. Fundación Favalaro. Buenos Aires. Argentina.

#: Servicio de Neumonología. Hospital Universitario Fundación Favalaro. Buenos Aires. Argentina.

** : Director Médico. Hospital Universitario. Fundación Favalaro. Buenos Aires. Argentina.

***: División de Trasplante Intratorácico. Hospital Universitario. Fundación Favalaro. Buenos Aires. Argentina.

Hospital Universitario. Fundación Favalaro

Av. Belgrano 1782. Piso 3º.

Código Postal: C1093AAS. Buenos Aires. Argentina.

Te: +54-11-43781200/1300, internos 3380/85

Fax: +54-11-43781200/1300, interno 3390

Mail: jcaneva@fibertel.com.ar

Resumen

Introducción y objetivos: en Argentina no se conocen datos de pacientes con hipertensión pulmonar con diagnóstico de certeza. El propósito del presente registro fue conocer las características de nuestra población de pacientes con hipertensión pulmonar del Grupo I de la clasificación de Dana Point 2008, estudiar la supervivencia y las variables asociadas a mayor mortalidad.

Métodos: estudio de cohorte de 134 pacientes admitidos por primera vez en el consultorio de hipertensión pulmonar de nuestra institución en el período comprendido entre enero, 2004 y marzo, 2012. Nueve pacientes fueron excluidos por falta de seguimiento, total analizado: 125 pacientes.

Análisis estadístico: las variables cualitativas fueron expresadas a través de proporciones y comparadas por medio de la prueba de χ^2 o exacto de Fisher según correspondiera. Las variables continuas se describieron a través de media y desvío estándar o mediana e intervalo intercuartilo 25-75 y evaluadas a través de la prueba de t o Wilcoxon según su distribución. En todos los casos se aplicó un valor de alfa de 0,05. Identificadas las variables de confusión realizamos un análisis de regresión logística con eliminación retrógrada para establecer asociaciones ajustadas.

Construimos funciones de supervivencia por método de Kaplan y Meier a 12, 24 y 36, comparando grupos por medio de la prueba "log rank". El análisis estadístico se llevó a cabo mediante STATA ver 11.2 (STATA Corp, College Station, Texas, EE UU).

Resultados: edad promedio: $34 \pm 15,7$ años y la relación mujer/hombre: 3,8/1. Las etiologías más prevalentes fueron la idiopática (61, 48.8%), cardiopatías congénitas (35,

28%) y las colagenopatías (18, 14.4%). La supervivencia total libre de trasplante o muerte fue de 63.2%; a 12, 24 y 36 meses fue del 94% (IC95% 88-97), 90% (IC95% 83-94) y 83% (IC95% 75- 89), respectivamente. Las variables basales asociadas a mayor mortalidad y/o necesidad de trasplante fueron la disnea clase funcional III/IV (OR 3.6 IC95% 1.5-8.9, $p < 0.01$), la distancia recorrida en la prueba de la caminata de 6 minutos menor de 380 m (OR 2.7 IC95% 1.1-6.5 $p = 0.023$) y el derrame pericárdico (OR 4.2 IC95% 1.3-14.6 $p = 0.021$).

Conclusiones: esta serie muestra las características y supervivencia actuales de los pacientes con hipertensión pulmonar en un único centro. Variables de fácil obtención y reproducción nos permitieron estratificar subgrupos de mayor riesgo de muerte y/o trasplante en el seguimiento.

Palabras clave: hipertensión arterial pulmonar, registro, pronóstico, supervivencia.

Abreviaturas:

HP: hipertensión pulmonar

CF: clase funcional

CCD: cateterismo cardíaco derecho

PC6M: prueba de la caminata de 6 minutos

PAPm: presión media de la arteria pulmonar

PCEP: presión capilar de enclavamiento pulmonar

Introducción

La hipertensión arterial pulmonar es una enfermedad caracterizada por un incremento progresivo de la resistencia vascular pulmonar que conduce al fallo ventricular derecho y muerte temprana e incluye sus formas idiopática y asociadas a otras condiciones como las colagenopatías, cardiopatías congénitas o virus de la inmunodeficiencia adquirida, entre otras.¹⁻²

En las últimas décadas, se han producido grandes avances en la comprensión de la fisiopatología de la enfermedad y esto derivó en el desarrollo de nuevos blancos terapéuticos.³ A pesar de estos progresos, la enfermedad aún no posee una cura definitiva.

En 1981, el Instituto Nacional de la Salud de Estados Unidos llevó a cabo el primer registro de pacientes con hipertensión arterial pulmonar idiopática, entonces denominada hipertensión pulmonar primaria, en donde estableció una supervivencia media de 2,8 años con tasas de supervivencia de 68, 48 y 34% a 1, 3 y 5 años, respectivamente.⁴

No obstante, en los últimos 15 años se ha avanzado enormemente en el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad; actualmente se realiza una evaluación sistemática y más objetiva de los pacientes como la medición de parámetros hemodinámicos mediante la realización de cateterismo cardíaco derecho (CCD) en forma rutinaria y periódica, valoración de la capacidad de ejercicio a través de la prueba de caminata de los 6 minutos (PC6M) y la determinación de marcadores bioquímicos como los péptidos natriuréticos o troponinas. A su vez, se han incorporado al tratamiento nuevas drogas como los derivados prostanoideos, los antagonistas de receptores de endotelina 1 y los inhibidores de la

fosfodiesterasa 5. Así, los últimos registros han reportado una supervivencia significativamente superior a la observada en la década de los '80. Los últimos registros llevados a cabo en Francia, Estados Unidos y Reino Unido muestran una supervivencia al año del 88%, 91% y 92,7%, respectivamente.⁵⁻⁷

El presente registro se realizó con el objetivo de conocer las características, el manejo diagnóstico y terapéutico y la supervivencia de pacientes con hipertensión arterial pulmonar en un único centro de un país de América Latina. Un interrogante del equipo de trabajo fue conocer si las diferencias étnicas, culturales, ambientales y socioeconómicas de esta región, comparada con Europa o Norteamérica, podrían influir en la evolución de la enfermedad.

Material y métodos

Se incluyeron en forma prospectiva y consecutiva 134 pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar, Grupo I según la clasificación actual de Dana Point del 2008⁸, en seguimiento por el Grupo de Hipertensión Pulmonar de esta institución desde enero de 2004 a marzo de 2012. Nueve pacientes fueron excluidos del análisis por falta de seguimiento.

Se definió hipertensión arterial pulmonar a la presencia de una presión media en arteria pulmonar (PAPm) \geq de 25 mmHg y una presión capilar de enclavamiento pulmonar (PCEP) \leq 15mmHg medidas por CCD.⁹ Al momento de su admisión, todos los pacientes fueron estudiados mediante CCD, ecocardiograma Doppler color con contraste con solución salina agitada, laboratorio de sangre con hemograma, coagulación, función renal y hepática, parámetros de colagenopatía (factor reumatoideo, anticuerpos antinucleares, FAN, anti DNA, anti Scl70), serologías para el virus de la inmunodeficiencia adquirida, virus de la hepatitis B y C, función tiroidea, laboratorio de función pulmonar, PC6M y centellograma pulmonar ventilación-perfusión. En caso de que este último hubiera resultado de probabilidad alta o intermedia para tromboembolismo pulmonar, se procedió a una angiografía pulmonar en el mismo procedimiento del CCD para evaluar la presencia de HP tromboembólica crónica. De haberse confirmado el diagnóstico, se los evaluó como potenciales candidatos a endarterectomía pulmonar. Estos pacientes han sido excluidos del análisis del registro por pertenecer al Grupo 4 de la clasificación de Dana Point.

La fecha de diagnóstico de HP se estableció el día que se efectuó el CCD. Aquellos pacientes con una PCEP > 15 mmHg fueron excluidos del análisis por considerarlos pertenecientes al Grupo 2 (Dana Point).

Los pacientes con patología respiratoria clínicamente significativa, definida con capacidad vital forzada y/o un volumen espiratorio forzado en el primer segundo inferior al 60% de sus valores de referencia, fueron excluidos del análisis porque se asumió que este grupo puede presentar HP secundaria a su patología respiratoria (Grupo III, Dana Point).² Del mismo modo, los pacientes con diagnóstico de enfermedades pertenecientes al Grupo 5 (Dana Point), también fueron excluidos.

La prueba aguda de reactividad pulmonar fue efectuada durante el CCD con iloprost inhalado en el 95% de los casos y con óxido nítrico inhalado en el 5% restante. El resultado de la misma fue definido como positivo cuando se produjo una reducción de la PAPm ≥ 10 mmHg y un valor absoluto final de la prueba ≤ 40 mmHg, con un índice cardíaco (IC) normal y sin variaciones durante la prueba.¹⁰

Se definió caso incidental a aquel en que los síntomas hubiesen comenzado en los 6 meses previos al CCD y caso prevalente al que presentaba síntomas con más meses de evolución.

Se definió CF avanzada a las categorías III y IV de la NYHA.¹¹ Se definió internación por otra causa a la distinta de insuficiencia cardíaca derecha. Se definió deterioro significativo de la función sistólica del ventrículo derecho a la presencia de deterioro al menos moderado de la misma por ecocardiograma Doppler.

El presente manuscrito fue revisado y aprobado por el Comité de Bioética de la Institución.

Análisis estadístico

Las variables cualitativas fueron expresadas a través de proporciones y comparadas por medio *de la prueba* de χ^2 o exacto de Fisher según correspondiera. Las variables continuas se describieron a través de media y desvío estándar o mediana e intervalo intercuartilo 25-75 y evaluadas a través de la prueba de t o Wilcoxon según su distribución. En todos los casos se aplicó un valor de alfa de 0,05. Identificadas las variables de confusión realizamos un análisis de regresión logística con eliminación retrógrada para establecer asociaciones ajustadas.

Construimos funciones de supervivencia por método de Kaplan y Meier a 12, 24 y 36, comparando grupos por medio de la prueba "log rank". El análisis estadístico se llevó a cabo mediante STATA ver 11.2 (STATA Corp, College Station, Texas, EE UU).

Resultados

Se realizó el análisis de los pacientes admitidos por primera vez en el consultorio de HP de nuestra institución en el período comprendido entre enero del 2004 y marzo del 2012. Fueron ingresados en forma consecutiva 134 pacientes del mencionado grupo. Nueve pacientes fueron excluidos por falta de seguimiento de tal modo que el total analizado fue de 125.

La mediana de seguimiento fue de 39.1 meses (IIC25-75 21.2-61.5 meses). Las características basales de la población se resumen en la Tabla 1. Hubo predominancia de mujeres (99, 72.9%) con una relación mujer/hombre de 3,8/1. La edad promedio fue de 34 años (DS \pm 15.7) y del total de la población hubo 11 pacientes (8.8%) menores de 18 años y 11 pacientes mayores de 60 años (8.8%). El 26.4% (33 pacientes) representaron casos incidentales.

En relación a las etiologías, la hipertensión arterial pulmonar idiopática fue la más frecuente (61, 48.8%) seguidas por las hipertensiones arteriales asociadas a cardiopatías congénitas (35, 28%) y a colagenopatías (18, 14.4%); 8 pacientes presentaron hipertensión arterial pulmonar portopulmonar (6.4%), 2 pacientes hipertensión arterial pulmonar familiar (1.6%) y 1 asociada al virus de la inmunodeficiencia adquirida (0.8%). Al momento del diagnóstico, los pacientes tenían una mediana de evolución desde el inicio de los síntomas y el diagnóstico de la enfermedad de 16.2 meses (IIC25-75 7.5-37.9). El 58.4% de los pacientes se encontraba en CF avanzada (CF I: 8%, CF II: 33.6%, CF III: 48%, CF IV: 10.4%).

El electrocardiograma mostró ritmo sinusal en la mayoría de los pacientes (98.4%), sólo 3 pacientes mostraron trastornos del ritmo (2 fibrilación auricular, 1 aleteo auricular). El 93.6% presentaba sobrecarga ventricular derecha.

En el ecocardiograma, 71 pacientes mostraban deterioro moderado a severo de la función sistólica del ventrículo derecho (58,7%, 71/121 pacientes) y 18 tenían derrame pericárdico (14,9%, 18/121 pacientes).

Al momento del diagnóstico, se contó con una valoración de la capacidad de ejercicio en el 89% de los pacientes. El método utilizado fue la PC6M, la cual fue anormal en la mayoría de los pacientes: 54.7% y 54.9% del valor de referencia para mujeres y hombres, respectivamente,^(12, 13) con una mediana de 360 m (IIC25-75 247-432 m).

Los datos del CCD se muestran en la Tabla 2. La prueba aguda de vasorreactividad pulmonar fue realizada en 89 pacientes (71.2%). El resultado del estudio fue considerado positivo en el 12.1% (8 pacientes) de los casos, aplicando el criterio propuesto por Dana Point 2008, y principalmente limitado a la población de pacientes con hipertensión arterial pulmonar idiopática.

Al momento del análisis, el 81.6% (102 pacientes) recibía tratamiento anticoagulante, el 32% (40 pacientes) recibía monodroga (bloqueantes cálcicos, sildenafil, antagonistas de receptores de endotelina 1 o iloprost inhalado) y el 68% (85 pacientes) recibía terapia combinada. El 20.8 % (26 pacientes) fue ingresado en lista de espera para trasplante pulmonar de acuerdo a los criterios de ingreso de la Sociedad Norteamericana de Trasplante Intratorácico¹⁴, de los cuales, 7 fueron trasplantados en el seguimiento. Cabe mencionar que los pacientes fueron tratados acorde a la evidencia y según las guías

internacionales y se les ofreció, siempre, el mejor tratamiento específico según la accesibilidad a las diferentes drogas. Los bloqueantes cálcicos y los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 estuvieron accesibles desde el momento en que se comenzó el registro, al igual que el iloprost inhalado con indicación para uso compasivo, siendo a partir del año 2005 que esta droga estuvo aprobada y disponible en el ámbito comercial. A partir del año 2008 se tuvo acceso a los bosentán y al treprostínil y, en el año 2010, al ambrisentán.

Análisis por subgrupos

En las tablas 2 y 3 se detallan las características clínicas y hemodinámicas por subgrupos. Hubo predominio de mujeres en todos los grupos; la mayoría de los grupos se encontraba en CF avanzada al momento del diagnóstico excepto los pacientes con hipertensión arterial pulmonar portopulmonar los cuales se encontraban, en su mayoría, en CF I/II.

El deterioro moderado a severo de la función sistólica del ventrículo derecho estuvo presente en la mayoría de los pacientes del grupo con hipertensión arterial pulmonar idiopática (64%) y de los pacientes con cardiopatías congénitas (68.6%). El grupo de pacientes con hipertensión arterial pulmonar idiopática tuvo una prevalencia de síncope o angina, como síntomas asociados, del 41% y del 25%, respectivamente.

Evolución en el seguimiento

La supervivencia total sin necesidad de trasplante pulmonar fue de 63.2%; se registraron 39 muertes y 7 trasplantes, y la supervivencia a 12, 24 y 36 meses fue del 94% (IC95% 88-97), 90% (IC95% 83-94) y 83% (IC95% 75-89), respectivamente (Figura 1).

En el análisis según etiologías, se observó que los pacientes con cardiopatías congénitas fueron los que presentaron la mayor supervivencia: 95% (IC95% 78-99), 93% (IC95% 75-98) y 93% (IC95% 75-98), a 12, 24 y 36 meses, respectivamente, seguido de los portadores de hipertensión arterial pulmonar idiopática: 89% (IC95% 78-95%), 89% (IC95% 78-95%) y 78% (IC95% 65-87) a 12, 24 y 36 meses, respectivamente. Los pacientes con hipertensión arterial pulmonar asociada a colagenopatías presentaron una supervivencia significativamente menor con respecto a las otras etiologías: 93% (IC95% 63-99), 81% (IC95% 52-93%) y 74% (IC95% 45-89) a 12, 24 y 36 meses, respectivamente ($p=0.01$) (Figura 2).

En un análisis univariado, las variables basales asociadas a mayor mortalidad fueron: la CF avanzada III/IV (OR 4.7 IC95% 1.9-11.6), una distancia total recorrida menor de 380 m en la PC6M (OR 3.36 IC95% 1.46-7.6), el deterioro moderado a severo de la función sistólica del ventrículo derecho (OR 3.39 IC95% 1.4-7.8), el derrame pericárdico (OR 4.4 IC95% 1.5-12.4), todas las anteriores valor de $p < 0,01$, y el índice cardíaco (IC) inferior de 2.2 L/min/m² (OR 2.7 IC 95% 1.1-6.2 $p=0.018$) (Tabla 4).

En el análisis multivariado, las exposiciones asociadas a mal pronóstico fueron la CF avanzada III/IV (OR 3.6 IC95% 1.5-8.9, $p=0.006$) la distancia total recorrida en la PC6M menor de 380 m (OR 2.7 IC95% 1.1-6.5 $p=0.023$) y la presencia de derrame pericárdico (OR 4.2 IC95% 1.3-14.6 $p = 0.021$) (Tabla 5).

Los casos incidentales tuvieron mayor tasa de eventos en relación a los prevalentes (OR 2.3 IC 95% 1.03-5.1, $p = 0.04$).

En el seguimiento, los pacientes con CF avanzada (RR 2.4 versus 1,2, p = 0.005), un IC < 2.2 L/min/m² (RR 2.3 versus 1.1, p = 0.008), una distancia total recorrida en la PM6M < 380 m (RR 2.1 versus 1.1 p = 0.01) y el deterioro significativo de la función ventricular derecha (RR 2.8 versus 1.33, p = 0.002) presentaron mayor número de internaciones por falla cardíaca derecha.

Discusión

El presente trabajo representa el primer registro desarrollado en nuestro país sobre casos de hipertensión arterial pulmonar diagnosticados por CCD, procedimiento considerado como patrón oro del diagnóstico de esta enfermedad; el mismo se ha enmarcado en una época con disponibilidad de los nuevos tratamientos disponibles para la hipertensión arterial pulmonar. Está es la primera serie que reproduce en Latinoamérica los resultados evidenciados en las series publicadas en otras regiones del mundo. A pesar de las diferencias étnicas, culturales, ambientales, socioeconómicas y el diferente acceso a los recursos terapéuticos, los resultados nos hablan de que la enfermedad se manifiesta de manera similar en cualquier región en que se la analice.

El primer registro fue publicado en el año 1991, que incluyó más de 150 pacientes portadores de hipertensión arterial primaria-actual idiopática- y fueron los primeros datos epidemiológicos publicados relacionados con la enfermedad.⁴ Luego de más de 20 años, se han realizado grandes avances; en la clasificación actual se reconocen enfermedades que pueden asociarse a HP y se han descubierto líneas de tratamiento que mejoraron francamente la morbilidad y la mortalidad.¹⁵ Debido a estos cambios, fue necesario crear nuevos registros que mostraran la situación actual. Así, distintos países han publicado su propia casuística y han aportado datos muy valiosos en el entendimiento de esta rara enfermedad.^{5, 7, 16-25}

El presente registro confirma el predominio de mujeres en todas las etiologías de HP tal cual lo reportado en las otras series. Además, se refuerza la importancia de considerar el

diagnóstico en todos los grupos etarios dado que tanto los pacientes pediátricos como aquellos mayores de 60 años se pueden ver afectados por esta enfermedad.

Al momento del diagnóstico, la mayoría de los pacientes presentaban marcadores de enfermedad avanzada. Aproximadamente el 60% de la población presentaba una CF marcadamente deteriorada (CF III/IV), este porcentaje es algo menor al hallado en los otros registros.^{5, 7, 23} Este deterioro de la clase funcional estuvo en consonancia con la prueba de caminata de 6 minutos basal la cual evidenció un deterioro de la capacidad funcional y con el ecocardiograma que mostró que más de la mitad de los pacientes tenía deterioro al menos moderado de la FSVD.

La población de pacientes con respuesta positiva en la prueba aguda de vasorreactividad pulmonar fue baja y sólo se limitó a los pacientes con hipertensión arterial pulmonar idiopática. Estos datos son concordantes con los reportados en las otras series y plantean revalorar la indicación de este estudio en pacientes con HP de otras etiologías distintas de la idiopática.^{10, 17-20, 26}

En nuestro registro, la mayoría de los pacientes se encontraban bajo tratamiento con anticoagulación y sildenafil, un menor porcentaje recibía iloprost inhalado, bosentán o treprostínil subcutáneo. El sildenafil constituye, en Argentina, la droga de primera línea de tratamiento lo cual contrasta con otros registros como el británico⁷ en donde los antagonistas del receptor de endotelina son las drogas de primera línea de prescripción. El epoprostenol, a pesar de ser la única droga que ha demostrado beneficios en términos de supervivencia en un estudio randomizado, no se encuentra disponible en Argentina; en su lugar se dispone de treprostínil subcutáneo o intravenoso.

En el primer registro publicado en el año 1991 la supervivencia media hallada era de sólo 2,8 años.⁴ Desde entonces, ya han transcurrido 19 años. A pesar de contar con drogas más efectivas que actúan sobre vías patogénicas antes ignoradas y que han logrado mejorar la calidad de vida e incluso el pronóstico de esta enfermedad, a la fecha no contamos con una cura definitiva. La supervivencia luego del trasplante depende de muchos factores aunque el último reporte de la Sociedad Internacional de Corazón y Pulmón estimó una supervivencia media de 6,7 años.²⁷

Distintos estudios publicados mostraron una mejoría significativa en el pronóstico de la HP. Así es como el registro francés reportó una supervivencia al año del 88%, el norteamericano del 91% y el británico del 92,7%, en el mismo periodo de tiempo.⁵⁻⁷ En nuestra serie, la supervivencia al año fue similar, con una sobrevivida al año del 94%.

Al analizar los factores pronósticos y tal cual lo publicado en otros registros y estudios de intervención, se observó que variables como la CF, el deterioro de la función ventricular derecha, la distancia total recorrida en la PC6M y el índice cardíaco reducido, se asociaron a una peor evolución. En cambio, otras variables de valor pronóstico demostrado como la presión auricular derecha o la respuesta en la prueba aguda de vasorreactividad pulmonar, no tuvieron peso pronóstico de significancia estadística.⁶⁻²⁸⁻³¹ Estos resultados se deben, probablemente, al número reducido de pacientes de la muestra. Al igual que el registro francés, la población de pacientes incidentales presentó francamente peor evolución que los casos prevalentes.

Cuando se compararon las curvas de supervivencia según las distintas etiologías, se observó que los pacientes con cardiopatías congénitas presentaron una supervivencia

significativamente mayor que el grupo de hipertensión arterial pulmonar idiopática y asociada a enfermedades del colágeno. Este comportamiento diferente ya ha sido resaltado en otras publicaciones; se postula que los pacientes con cardiopatías congénitas tienen mayor adaptación a la HP por una mejor tolerancia del ventrículo derecho que sostiene el aumento de la poscarga desde la vida intrauterina.^{32, 33}

Las limitaciones del presente registro son: la población analizada corresponde a un único centro, la misma es de derivación desde otros centros y la imposibilidad de haber contado con marcadores biológicos.

Conclusiones

La hipertensión arterial pulmonar es una enfermedad grave y sin tratamiento curativo. La supervivencia de esta serie es similar a la reportada por los registros internacionales actuales y claramente superiores a la histórica. Esto podría estar vinculado al avance en el conocimiento de la enfermedad con un perfeccionamiento de la valoración pronóstica y una mayor disponibilidad de tratamientos con acción sobre las vías patogénicas de la enfermedad.

En esta población, variables analizadas de fácil obtención nos permitieron estratificar subgrupos de mayor riesgo.

Al momento del seguimiento, la mayoría de los pacientes se encontraba con marcadores de enfermedad avanzada; la difusión y enseñanza de esta rara enfermedad al resto de la comunidad médica pueden ayudar a la derivación oportuna a grupos especializados.

Bibliografía

1. Mc Laughlin W, Presberg KW, Doyle RL, Abman SH, McCrory DC, Fortin T, et al; American College of Chest Physicians. Prognosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004; 126 (1 suppl.4): 78S-92S.
2. Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 5S-12S.
3. Ghofrani HA, Barst RJ, Benza RL, Champion HC, Fagan KA, Grimminger F, et al. Future Perspectives for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll of Cardiol* 2009; 54: S108-S117.
4. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 1991; 115: 343-349.
5. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, le Bertocchi M, Habib G, Gressin V. Pulmonary Arterial Hypertension in France. Results from a National Registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1024-1030.
6. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, Frantz RP, Foreman AJ, Coffey CS, et al. Predicting Survival in Pulmonary Arterial Hypertension. Insights From the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation* 2010; 122: 164-172.
7. Ling y, Johnson MK, Kiely DG, Condliffe R, Elliot CA, Gibbs JSR, et al. Changing Demographics, Epidemiology, and Survival of Incident Pulmonary Arterial Hypertension

Results from the Pulmonary Hypertension Registry of the United Kingdom and Ireland. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 790–796.

8. 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: S43-54.

9. Writing Committee Members, McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JL, et al. ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension: A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association: Developed in Collaboration With the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association. *Circulation* 2009; 119: 2250-2294.

10. Sitbon O, Humbert M, Jais X, Loos V, Hamid AM, Provencher S, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2005; 111: 3105–

11. The criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. 9th ed. Boston, Mass: Little, Brown & Co; 1994: 253-256.

12. Paul L. Enright and Duane L. Sherrill. Reference Equations for the Six-Minute Walk in Healthy Adults. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1384–1387.

13. Geiger R, Strasak A, Tremel B, Gasser K, Kleinsasser A, Fischer V et al. Six-Minute Walk Test in Children and Adolescents. *J Pediatr* 2007; 150: 395-9.

14. Orens JB, Hopkins J, Estenne M, Arcasoy S, Conte JV, Corris P, Egan JJ, et al. International Guidelines for the Selection of Lung Transplant Candidates: 2006 Update—A Consensus Report From the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25: 745-755
15. Tuder RM, Abman SH, Braun T, Capron F, Stevens T, Thistlethwaite PA, et al. Development and Pathology of Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: S4-S9.
16. Abenham L, Moride Y, Brenot F, Rich S, Benichou J, Kurz X, et al. Appetite Suppressant Drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996; 335: 609-16.
17. Rich S, Rubin L, Walker AM, Schneeweiss S and Abenham L. Anorexigens and pulmonary hypertension in The United States: results for the surveillance of North American Pulmonary Hypertension. *Chest* 2000; 117; 870-874.
18. Appelbaum L, Yigla M, Bendayan D, Reichart N, Fink G, Priel I, et al. Primary Pulmonary Hypertension In Israel: A National Survey. *Chest* 2001; 119; 1801-1806.
19. Stricker H, Domenighetti G, Popov W, Speich R, Nicod L, FD Aubert, et al. Severe pulmonary hypertension: data from the Swiss Registry. *Swiss Med WKLY* 2001; 131: 346-350.
20. Walker AM, Langleben D, Korelitz JJ, Rich S, Rubin LJ, Strom BL, et al. Temporal trends and drug exposures in pulmonary hypertension: An American experience. *Am Heart J* 2006; 152: 521-526.

21. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJV, Caballero L and S. Stewart. An Epidemiological study of Pulmonary Arterial Hypertension. *Eur Respir J* 2007; 30: 104–109.
22. Jing ZCH, Xu Xq, Han XI, 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; 373-379.
23. Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG, Krichman AM, Farber HW, Frost AE MD, et al. Pulmonary Arterial Hypertension Baseline Characteristics From the REVEAL Registry. *Chest* 2010; 137: 376-387.
24. Zhang R, Dai LZ, Xie WP, Yu ZX, Wu BX, Lei Pan, et al. Survival of Chinese Patients with Pulmonary Arterial Hypertension in the Modern Management Era. *Chest* 2011; 140: 301-309.
25. Hurdman j, Condliffe R, Elliot CA, Davies C, Hill C, Wild JM, et al. ASPIRE registry: Assessing the Spectrum of Pulmonary hypertension Identified at a Referral Centre. *Eur Respir J* 2012; 39: 945-955.
26. Klings ES, Hill NS, leong MH, Simms RH, Korn JH, Farber HW. Systemic sclerosis-associated pulmonary hypertension: short- and long-term effects of epoprostenol (prostacyclin). *Arthritis Rheum.* 1999; 42: 2638–45.
27. Hertz MI. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation—Introduction to the 2012 Annual Reports: New leadership, Same Vision. *J Heart Lung Transplant.* 2012; 31: 1045-1095.

28. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, García G, Hervé P, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 780–8.
29. 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: 156-163.
30. Eysmann SB, Palevsky HI, Reichek N, Hackney K, Douglas PS. Two-dimensional and Doppler-echocardiographic and cardiac catheterization correlates of survival in primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1989; 80: 353–360.
31. Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, Bailey KR, McGoon MD, Tajik AJ, et al. Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* 1996; 9: 838–847.
32. Beghetti M, Galiè N. Eisenmenger Syndrome. A Clinical Perspective in a New Therapeutic Era of Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 733-740.
33. Diller GP and Gatzoulis MA. Pulmonary. Vascular Disease in Adults with Congenital Heart Disease. *Circulation* 2007; 115; 1039-1050.

Tabla 1. Características clínicas de la población

Variable	N = 125 pacientes
Raza caucásica	125 (100%)
Mujeres (%)	99 (79.2%)
Edad-años (\pm DS)	34 (15.7%)
CF III/IV (%)	73 (58.4%)
Etiología	
Idiopática	61 (48.8%)
Cardiopatía congénita	35 (28%)
Colagenopatía	18 (14.4%)
Portopulmonar	8 (6.4%)
Familiar	2 (1.6%)
HIV	1 (0.8%)
Angor	21 (16.8%)
Síncope	29 (23.2%)
Hemoptisis	9 (7.2%)
ECG ritmo sinusal	123 (98.4%)
HVD en el ECG	117 (93.6%)
Deterioro FSVD	71 (56.8%)
Derrame pericárdico	18 (14.4%)
PC6M m (IIC25-75%)	360 (247-432)
Internaciones por IC derecha	36 (28.8%)
Promedio de internaciones por IC derecha	1.2 (DS \pm 1.5)
Internaciones por otra causa	40 (32%)*

CF: clase funcional; ECG: electrocardiograma; HVD: hipertrofia ventricular derecha, FSVD: función sistólica del ventrículo derecho; PC6M: prueba de caminata de 6 minutos; IC: insuficiencia cardíaca. *Internaciones por hemoptisis, síncope o intercurencia infecciosa.

Tabla 2. Cateterismo cardíaco derecho

	PAPs mmHg (IIC25-75%)	PAPm mmHg (IIC25-75%)	PADm mmHg (IIC25-75%)	RVP dinas.seg.cm ⁻⁵ (IIC25-75%)	IC L/min/m ² (IIC25-75%)	PCP mmHg (IIC25-75%)	PAVRP (%)	Respuesta (%)
Total (125 ptes)	87 (74-101)	54 (44-66)	8 (4.2-10.7)	980 (703.5-1321.5)	2.4 (1.9-3.1)	10 (7-12)	89 (71.2%)	8 (6.4%)
Idiopáticas (61 ptes)	90 (79-101.5)	62 (49.5-71)	7.5 (4-11)	1004 (800-1341)	2.2 (1.8-2.7)	10 (7-12)	47 (77%)	7 (11.4%)
Congénitas (35 ptes)	97 (79-114)	63.5 (49.7-75.5)	11.5 (2.7-11.5)	1017.5 (718-1357.5)	3 (2,5-3,6)	6 (9-12)	20 (57%)	0
Colagenopatías (18 ptes)	73.5 (63.2-90.2)	45.5 (35-54)	6 (4-8.5)	772.5 (345,8-1309)	2.5 (1.8-3.7)	10 (7.5-12)	12 (66.7%)	0
Portopulmonares (8 ptes)	68 (58-82)	37.5 (33.5-50.5)	7.5 (4-8)	363 (275-430)	3.5 (3.2-4.3)	10.5 (7.5-13.2)	7 (87.5%)	1 (12,5%)
Familiar (2 ptes)	77.5	47	5.5	1196.5	2.4	8	2 (100%)	0
VIH (1 pte)	86	51	8	1133	1.8	11	1 (100%)	0

PAPs: presión arterial pulmonar sistólica; PAPm: presión arterial pulmonar media; PADm: presión auricular derecha media; RVP: resistencia vascular pulmonar; IC: índice cardíaco; PCP: presión capilar pulmonar; PAVRP: prueba aguda de vasorreactividad pulmonar; Respuesta: respuesta positiva a la PAVRP.

Tabla 3. Características de la población según etiologías

	Idiopáticas (61 ptes)	Colagenopatías (18 ptes)	Congénitas (35 ptes)	Portopulmonares (8 ptes)	Familiar (2 ptes)	VIH (1 pte)
Género, n (%) femenino	46 (75.4%)	18 (100%)	27 (77%)	3 (37.5%)	2 (100%)	1 (100%)
Edad (±SD)	37 (15%)	48 (15%)	26 (11%)	53 (8%)	16 (4.2%)	32
CF III/IV	39 (64%)	17 (94.4)	20 (57.1%)	1 (12.5%)	1 (50%)	0
Deterioro de la FSVD (%)	39 (64%)	5 (27.8%)	21 (60%)	4 (50%)	1 (50%)	1 (100%)
PC6M m (IIC25-75%)	384 (312-454)	300 (144-429)	288 (219-403)	348 (318-396)	430	360
Síncope (%)	25 (41%)	5 (27.7%)	7 (20%)	2 (25%)	2 (100%)	0
Hemoptisis (%)	5 (8.1%)	0	5 (14.3%)	0	0	0
Angina (%)	15 (24.6%)	2 (11.1%)	6 (24%)	3 (37.5%)	2 (100%)	0
Internaciones por IC (%)	20 (32.8%)	7 (38.9%)	6 (17.1%)	2 (25%)	0	1 (100%)
Internaciones por otra causa*	18 (29.5%)	9 (50%)	10 (28.6%)	2 (25%)	1 (50%)	0

CF: clase funcional; FSVD: función sistólica del ventrículo derecho; PC6M: prueba de caminata de 6 minutos; IC: insuficiencia cardíaca. *Internaciones por síncope, angina o intercurencia infecciosa.

Tabla 4. Variables basales asociadas a mortalidad y/o necesidad de trasplante en el seguimiento. Análisis univariado.

Variable	Odds Ratio	IC95%	P
CF avanzada	4.7	1.9-11.6	<0.001
IC < 2.2 L/min/m ²	2.7	1.1-6.2	0.018
Deterioro de la FSVD	3.39	1.4-7.8	<0.001
PC6M < 380 m	3.36	1.46-7.46	<0.01
Derrame pericárdico	4.4	1.5-12.4	0.021

CF: clase funcional; IC: índice cardíaco; FSVD: función sistólica del ventrículo derecho; PC6M: prueba de caminata de 6 minutos.

Tabla 5. Variables basales asociadas a mortalidad y/o necesidad de trasplante en el seguimiento. Análisis multivariado.

Variable	Odds Ratio	IC95%	P
CF avanzada (III/IV)	3.6	1.5-8.9	<0.01
IC < 2.2 L/min/m ²	1.57	0.66-3.7	0.2
Deterioro de la FSVD	2.0	0.81-4.9	0.1
PC6M < 380 m	2.7	1.1-6.5	0.023
Derrame pericárdico	4.2	1.3-14.6	0.021

CF: clase funcional; IC: índice cardíaco; FSVD: función sistólica del ventrículo derecho; PC6M: prueba de caminata de 6 minutos.

Figuras

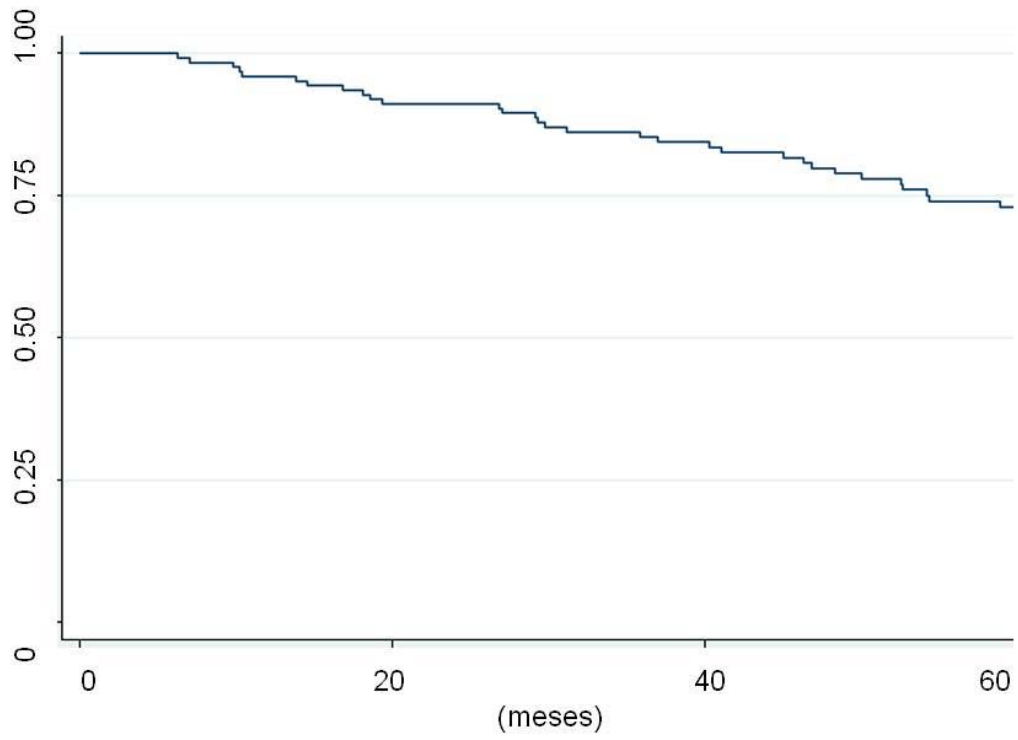


Figura 1. Supervivencia de la población general

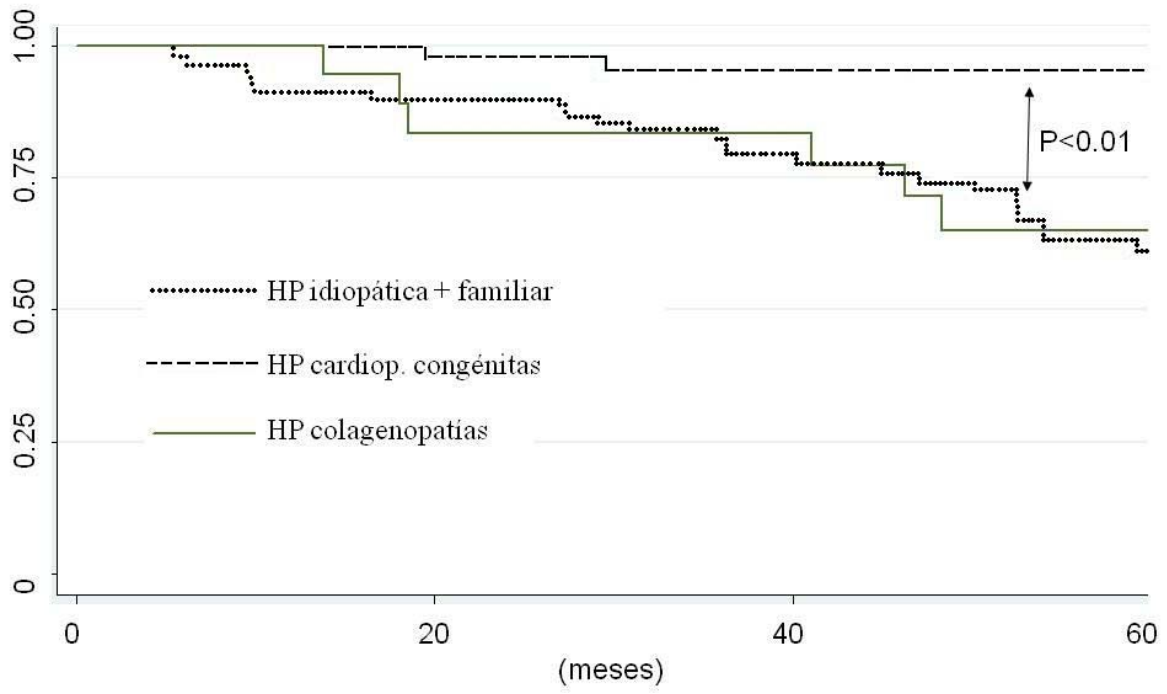


Figura 2. Supervivencia según etiologías. HP: hipertensión pulmonar