

Estado actual de la hipertensión arterial pulmonar

Marcelo J. Melero*

Los primeros conocimientos relacionados con la epidemiología de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) se originaron en un estudio prospectivo norteamericano liderado por los Institutos Nacionales de la Salud que congregó a 187 pacientes que padecían HAP con las características clínicas de la forma que hoy clasificaríamos como hipertensión arterial pulmonar idiopática (HAPI)¹. Estos pacientes habían sido atendidos en 32 centros médicos diferentes y fueron seguidos durante un período de 5 años. Se demostró que la enfermedad afectaba a pacientes jóvenes (edad promedio 37 años), era casi dos veces más frecuente en las mujeres que en los varones (1,7:1) y tenía una incidencia de 1-2 casos/1.000.000 habitantes/años. Indudablemente, el hallazgo más significativo de esta investigación fue revelar el pobre pronóstico que tenían los enfermos con HAPI. El tiempo promedio de supervivencia, medido desde el cateterismo cardíaco derecho que confirmaba el diagnóstico, no superaba los 2,8 años (IC_{95%} 1,9 a 3,7 años) y la posibilidad de estar vivo a los 5 años era del 34%². Posteriormente otros estudios confirmaron esta mala evolución de los pacientes con HAPI^{3,4} en un momento en que el tratamiento era inespecífico y no estaban disponibles las drogas que son capaces de modificar la fisiopatología de la enfermedad.

Desde la publicación de los resultados de este registro nacional norteamericano, y particularmente en los últimos años, se ha agregado una valiosa información a estos conocimientos epidemiológicos preliminares.

En primer lugar, se sabe que algunas condiciones médicas y determinadas enfermedades constituyen un factor de riesgo y pueden asociarse con HAP (Tabla 1); en estos casos el padecimiento tiene las características clínicas y anatomopatológicas de la variedad idiopática⁵.

Además, se ha encontrado que algunos pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), que normalmente tienen una forma leve a moderada de HAP

secundaria a la hipoxemia, pueden evolucionar con formas severas de HAP (presión arterial pulmonar media - PAPM-: $39,8 \pm 10,2$ mm Hg)⁶. Esto acontece a pesar que la obstrucción de la vía aérea es moderada (FEV_1 : $48,5 \pm 11,8\%$) y se acompaña de una hipoxemia leve a moderada y sin hipercapnia (PaO_2 : $46,2 \pm 15,7$ mm Hg; $PaCO_2$: $39,7 \pm 10,9$ mm Hg). Esta combinación de patologías todavía no tiene una explicación clara; algunos suponen que representa la concomitancia de dos enfermedades diferentes en un mismo paciente. No obstante, parece probable que estos enfermos con EPOC e HAP moderada a severa, superior a 35 mm Hg, independientemente del mecanismo fisiopatológico involucrado, también puedan beneficiarse del tratamiento vasodilatador.

Asimismo, a los conocimientos epidemiológicos de la HAP le hemos agregado el reconocimiento de síntomas y signos que tienen valor pronóstico. En este sentido, la severidad de la disnea (medida por la capacidad funcional), la resistencia al ejercicio y algunas variables hemodinámicas (todas expresiones de la función ventricular derecha, que es el órgano central en este padecimiento) se relacionan con un mal pronóstico⁷.

Tabla 1. Condiciones médicas y enfermedades asociadas con HAP

Enfermedades del colágeno (ej.: esclerodermia, síndrome CREST)
Cortocircuitos sistémicos-pulmonares congénitos.
Hipertensión portal.
Infección por virus de inmunodeficiencia humana.
Drogas (ej.: anorexígenos, cocaína, anfetaminas) y toxinas.
Otras: enfermedades tiroideas, enfermedades por almacenamiento de glucógeno, enfermedad de Gaucher, telangiectasia hemorrágica hereditaria, hemoglobinopatías, trastornos mieloproliferativos crónicos, esplenectomía).

HAP: Hipertensión arterial pulmonar.

* Profesor Titular Regular de Medicina. Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA). Director de la Carrera de Médicos Especialistas Universitarios en Medicina Interna, Unidad Académica "Hospital de Clínicas". Facultad de Medicina, UBA. Jefe de Área de la Unidad de Internación, Departamento de Medicina, Hospital de Clínicas "José de San Martín", UBA. Ciudad de Buenos Aires. República Argentina.

Correspondencia: Dr. Marcelo J. Melero
Juramento 2089 Piso 8° "811"
CP: 1428. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. República Argentina.
E-mail: 2009@mmelero.com

Recibido: 26/08/2008 Aceptado: 12/01/2009

Recientemente, se publicaron los resultados de un registro nacional francés que incorporó 674 pacientes consecutivos mayores de 18 años con HAP documentada hemodinámicamente, atendidos en 17 hospitales universitarios en un lapso de doce meses⁸.

¿Qué aportó este estudio a los conocimientos precedentes?

En primer lugar, indicó que actualmente la supervivencia al año (88%) es un poco mejor que durante la década del '80; cabe destacar que durante el lapso de tiempo en el que se llevó a cabo esta investigación (Octubre 2002/Octubre 2003) todavía no estaban autorizadas en Francia las drogas que hoy llamamos específicas para esta enfermedad. Asimismo, confirmó que la HAP es una enfermedad rara con una prevalencia 15 casos/1.000.000 habitantes adultos y una incidencia de 2,4 casos/1.000.000 habitantes adultos/año. Igualmente manifestó que, si bien las formas idiopática y familiar constituyen casi el 40% de los cuadros clínicos de HAP, el 60% restante aparece en pacientes que tienen comorbilidades predisponentes (Tabla 2). En consecuencia, estos enfermos deberían ser investigados en forma sistemática y periódica para detectar un aumento patológico de la presión pulmonar media.

Además, los resultados franceses modificaron el concepto de que la HAP era una enfermedad de mujeres jóvenes en la etapa fértil de la vida. La edad promedio de los pacientes fue 50 ± 15 años y un 10% de ellos tenía 75 años o más. Este envejecimiento de la población afectada por la HAP también fue observado en un estudio realizado en la *Mayo Clinic* que demostró que uno de cada cuatro pacientes con esta dolencia tenía una edad ≥ 65 años⁹. Finalmente, el registro francés siguió señalando una realidad que debe ser modificada; los pacientes son diagnosticados en un estadio avanzado de la enfermedad, después de haber presentado síntomas por lo menos durante un período ≥ 27 meses, con un deterioro significativo de la capacidad funcional (el 75% estaba en clase funcional III o IV de la *New York Heart Association - NYHA*-) que se acompañaba de una prueba de resistencia al ejercicio y de variables hemodinámicas de mal pronóstico. Un grupo de investigadores del Departamento de Medicina de la Universidad de Chicago corroboró que

el diagnóstico tardío es habitual en la HAP. En un estudio unicéntrico que reunió 578 pacientes, con un predominio de mujeres mucho más alto que el habitual (77%), se encontró que el 80% de estos pacientes recién era diagnosticado cuando estaba en una clase funcional III o IV. Pero este estudio reveló otra característica todavía más interesante: el 30% de los pacientes estaba tratado con bloqueantes de los canales de calcio en el momento de incorporarse a la investigación y sólo el 4,6% de ellos tenía una prueba de vasorreactividad positiva¹⁰. En consecuencia, el diagnóstico de HAP es tardío y un porcentaje significativo de estos pacientes está estudiado y tratado inadecuadamente.

El último aporte a la epidemiología de la HAP está representado por un estudio escocés que tiene la particularidad de considerar diferentes aspectos de esta enfermedad desde una visión clínica (considero este término más adecuado que el de experto que utilizan los autores), a la que se contraponen la de un centro dedicado al diagnóstico y tratamiento de la HAP (*Scottish Pulmonary Vascular Unit*), donde son derivados todos los pacientes escoceses que padecen esta enfermedad¹¹. Durante un período de 16 años (1986-2001) egresaron 4.794 pacientes de todos los hospitales de Escocia (población aproximada 5.000.000 de habitantes). En ese lapso de tiempo, se identificaron 374 pacientes que tenían por primera vez el diagnóstico de HAP en su forma idiopática, asociada a colagenopatías o cardiopatías congénitas; ninguno de estos pacientes tenía un cateterismo cardíaco derecho. La prevalencia e incidencia de la HAP en esta población fue 52 casos/1.000.000 habitantes de 16-65 años, mucho más alta que la señalada en Francia, y 7,1 casos/1.000.000 habitantes/año, respectivamente.

La prevalencia de la HAP encontrada en la unidad especializada en enfermedades vasculares pulmonares fue aproximadamente la mitad de la estimada clínicamente (26 casos/1.000.000 habitantes adultos), pero sorprendentemente la incidencia fue muy parecida (7,6 casos/1.000.000 habitantes adultos/año).

En la actualidad, se considera internacionalmente que los resultados del registro francés y del grupo clínico del estudio escocés representan, respectivamente, el mínimo o "piso" y el casi máximo o "techo" en cuanto a la prevalencia e incidencia de la HAP.

¿Podemos confiar en que los datos epidemiológicos emanados de las investigaciones realizadas en Europa o en Estados Unidos reflejan la realidad mundial en HAP? Realmente es un punto digno de análisis y parece necesario que los países en vías de desarrollo, como el nuestro, tuvieran su propio registro de HAP.

¿Cómo podríamos fundamentar esta necesidad? Básicamente por las múltiples diferencias que puede presentar la HAP en diferentes ambientes geográficos y socioeconómicos. Por ejemplo, en Brasil, el 30% de los casos de HAP aparece asociado a esquistosomiasis^{12,13}; esta parasitosis no es una enfermedad frecuente en Estados Unidos, Francia ni Escocia. A este tenor, el número de habitantes que residen en localidades ubicadas por encima de los

Tabla 2. Formas clínicas de HAP

French Network on Pulmonary Arterial Hypertension: 674 pacientes con HAP, 17 hospitales universitarios, 2002 - 2003.

HAP idiopática	39,2%
HAP familiar	3,9%
HAP asociada con:	
Exposición a anorexígenos	9,5%
Colagenopatías	15,3%
Cardiopatías congénitas	11,3%
Hipertensión portal	10,4%
Infección VIH	6,2%

HAP: Hipertensión arterial pulmonar.
VIH: Virus de inmunodeficiencia humana.

Total: 160 pacientes

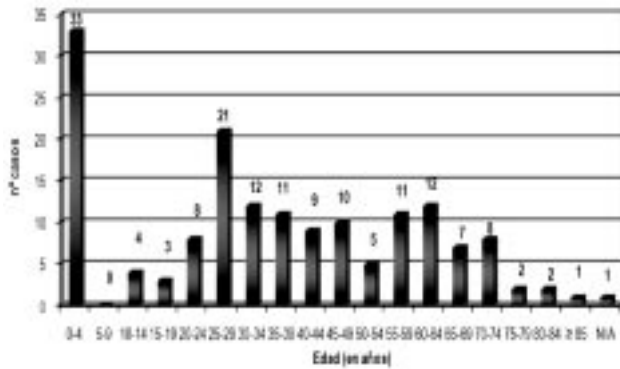


Figura 1. Egresos hospitalarios por grupos de edad debidos a hipertensión arterial pulmonar en la Argentina (año 2005).

2.500 metros sobre el nivel del mar, la magnitud de la epidemia del síndrome de inmunodeficiencia adquirida, la incidencia y la prevalencia de la cirrosis hepática, cardiopatías congénitas y la anemia falciforme son indudablemente diferentes en los países en vías de desarrollo, comparado con aquellos que han generado la información que hemos presentado.

Uno de los objetivos de esta exposición era ofrecer alguna información epidemiológica nacional referida a la HAP; lamentablemente no encontré una respuesta en la bibliográfica consultada.

En una averiguación que realizamos en la Dirección de Estadística e Información de Salud del Ministerio de Salud, Presidencia de la Nación de la República Argentina, identificamos todos los egresos hospitalarios que tenían como diagnóstico básico HAPI (hipertensión pulmonar primaria, 127,0)¹⁴. Los egresos hospitalarios se calculan cada 5 años, así que la información corresponde al año 2005. Durante ese año egresaron 160 pacientes con el diagnóstico de HAPI, el 43% de los pacientes tenía < 30 años (Figura 1). Si cotejamos el número de egresos hospitalarios por jurisdicción de residencia del paciente, llama la atención que casi el 40% se concentra en la provincia de Buenos Aires (Figura 2).

Total: 160 pacientes

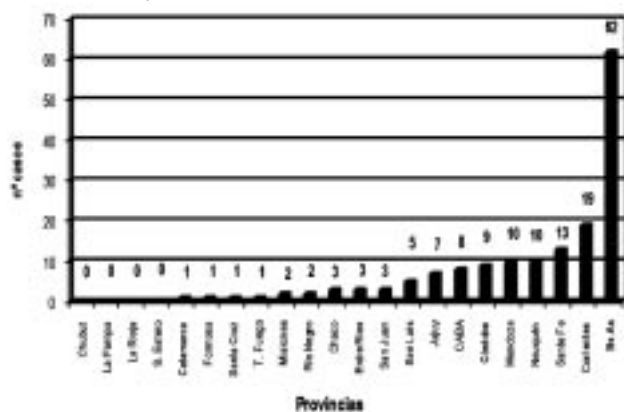


Figura 2. Egresos hospitalarios por provincia debidos a hipertensión arterial pulmonar en la Argentina (año 2005).

Total: 115 pacientes
Año 2005: 61 pacientes
Año 2006: 54 pacientes

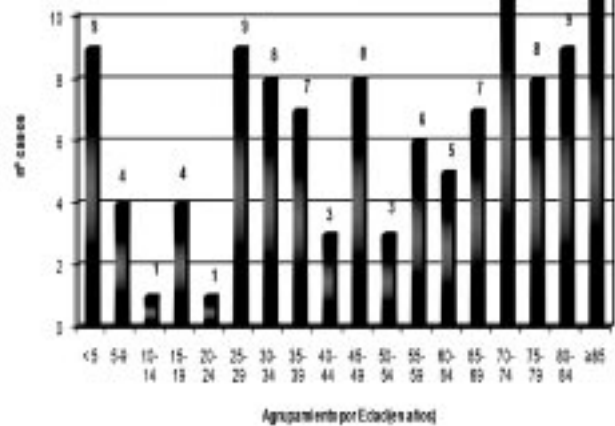


Figura 3. Número de defunciones por hipertensión arterial pulmonar en la Argentina durante los años 2005 y 2006.

Dejando de lado los egresos y considerando las defunciones, en los años 2005 y 2006 se registró el fallecimiento de 115 pacientes que tenían HAPI como causa básica de muerte¹⁴; más del 50% de estos decesos aconteció en mayores de 50 años (Figura 3); nuevamente, si comparamos la distribución de estos fallecimientos, el 62,6% se registró en las provincias de Buenos Aires y Santa Fe, y en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (Figura 4).

Esta agrupación de casos diagnosticados y fallecidos en determinadas provincias de nuestro país parece exceder la que pudiera esperarse en relación a la distribución poblacional. La HAP es una enfermedad que tiene una distribución homogénea, pero es frecuente que su prevalencia e incidencia sea más elevada en aquellas localidades que tienen centros especializados en esta patología⁸.

Total: 115 pacientes
Año 2005: 61 pacientes
Año 2006: 54 pacientes

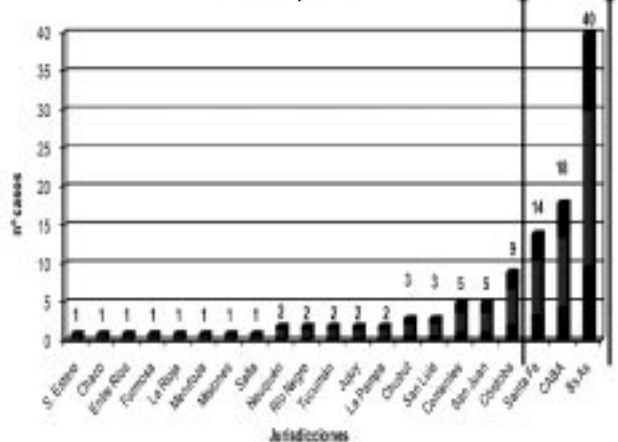


Figura 4. Número de defunciones por provincias debidas a hipertensión arterial pulmonar en la Argentina, años 2005 y 2006.

Para los 37.869.723 habitantes de la Argentina (Censo 2001)¹⁵, de acuerdo a las tasas de prevalencia e incidencia aceptadas internacionalmente, debería haber 600-2000 pacientes con HAP, con 90-300 casos nuevos por año. Todos intuimos, a pesar de no disponer de una información precisa, que nuestra realidad no se correlaciona con estas estimaciones y parece probable que muchos argentinos con HAP transcurran su enfermedad con un diagnóstico incorrecto y un tratamiento inadecuado: Nuestra tarea es colaborar para que estos enfermos sean asistidos adecuadamente.

Referencias bibliográficas

1. Rich S, Danzker DR, Ayres SM, et al. Primary pulmonary hypertension: a national prospective study. *Ann Intern Med* 1987;107:216-223.
2. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension: results of a national prospective study. *Ann Intern Med* 1991;115:343-349.
3. Sandoval J, Bauerle O, Palomar A, Gómez A, Martínez-Guerra ML, Beltran M, Guerrero ML. Survival in primary pulmonary hypertension. Validation of a prognostic equation. *Circulation* 1994;89:1733-1744.
4. Okada G, Tanabe N, Yasuda Y, Katoh K, Yamamoto T, Kuriyama T. Prediction of life expectancy in patients with primary pulmonary hypertension. A retrospective nationwide survey from 1980-1990. *Intern Med* 1999;38:12-16.
5. Simonneau G, Galié N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:5S-12S.
6. Thabut G, Dauriat G, Stern JB, et al. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. *Chest* 2005;127:1531-1536.
7. McLaughlin VV, Presberg KW, Doyle RL, et al. American College of Chest Physicians. Prognosis of pulmonary arterial hypertension. ACCP evidence-based clinical practice guideline. *Chest* 2004;126:78S-92S.
8. 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.
9. Shapiro BP, McGoon MD, Redfield MM. Unexplained pulmonary hypertension in elderly patients. *Chest* 2007;131:94-100.
10. Thenappan T, Shah SJ, Rich S, Gomberg-Maitland M. A USA-based registry for pulmonary arterial hypertension: 1982-2006. *Eur Respir J* 2007;30:1103-1110.
11. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJ, Caballero L, et al. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007;30:104-109.
12. Lapa MS, Ferreira EM, Jardim C, Martins B, Arakaki JSO, Souza R. Pulmonary hypertension in two reference centers in Brazil: the importance of schistosomiasis as a differential diagnosis [abstract]. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:A418.
13. Lapa MS, Ferreira EV, Jardim C, et al. Clinical characteristics of pulmonary hypertension patients in two reference centers in the city of Sao Paulo. *Rev Assoc Med Bras* 2006; 52:139-143.
14. Dirección de Estadística e Información de Salud. Ministerio de Salud. Presidencia de la Nación, República Argentina.
15. Censo 2001. Dirección de Estadística e Información de Salud. Ministerio de Salud. Presidencia de la Nación, República Argentina.

Palabras clave: Hipertensión pulmonar – Incidencia – Prevalencia - Epidemiología