

Hipertensión arterial pulmonar primaria o de etiología desconocida

La sobrevida y sus determinantes

Julio Sandoval Zárate*

Resumen

El objetivo del presente estudio es el de establecer la historia natural de nuestros pacientes con hipertensión arterial pulmonar primaria (HAP-P) a partir del diagnóstico y los factores asociados con su sobrevida y/o mortalidad. Nuestra serie incluye 61 pacientes diagnosticados de HAP-P y seguidos prospectivamente en el Departamento de Cardiología entre los años de 1977 y 1992. Utilizamos análisis univariado y multivariado para examinar la relación entre la sobrevida y las variables clínicas, funcionales y hemodinámicas. Utilizamos la fecha del cateterismo inicial como el índice para determinar la sobrevida y el método de Kaplan-Meier para estimar la distribución global de sobrevida. Resultados: La edad media del grupo es de 22.6 ± 11 años con una predominancia del sexo femenino sobre el masculino de 3.0:1. La hemodinámica pulmonar al ingreso fue: presión arterial pulmonar media (PAP) = 65.5 ± 17 y presión arterial derecha (PAD) = 7.5 ± 5 mmHg. Índice cardíaco (IC) = 3.15 ± 1.3 l.min.m²; resistencia vascular pulmonar (RP) = 24 ± 11 U/m² y el índice resistencia vascular pulmonar/sistémica (Rp/Rs) de 0.8 ± 0.2 . La mediana de la sobrevida (MS) del grupo fue de 4.04 años. Hubo diferencia significativa de MS entre el grupo con y sin tratamiento vasodilatador (5.04 y 2.12 años respectivamente) sin embargo, el perfil hemodinámico de ingreso de ambos grupos fue también diferente con PAP, PAD, RP y Rp/Rs más elevados en el grupo sin tratamiento ($p < 0.05$). Los factores asociados con pobre sobrevida (univariado) fueron: PAD y PAP elevadas y disminución del IC y de la presión de O₂ en la sangre venosa mezclada. El tratamiento vasodilatador tuvo un efecto protector. En el análisis multivariado, la sobrevida se asoció fundamentalmente con las variables hemodinámicas. Se concluye que la sobrevida y el pronóstico en la HAP-P está relacionada con las variables hemodinámicas obtenidas al diagnóstico.

Palabras clave: Hipertensión arterial pulmonar primaria, hemodinámica pulmonar, pronóstico, sobrevida.

Summary

The main objective of the present study is to characterize mortality in PPH and the factors associated with survival. Our series comprises 61 patients diagnosed of PPH and prospectively followed at the Cardiopulmonary Department between the years of 1977 and 1992. Univariate and multivariate analysis were used to examine relations between survival and selected demographic, medical-history, pulmonary-function, laboratory, and hemodynamic variables. We used the date of initial diagnostic catheterization as an index for determining survival. The method of Kaplan-Meier was used to estimate overall survival distribution. Results: the mean age of the group was 22.6 ± 11 years with a female to male ratio of 3.06:1. Pulmonary hemodynamics at entry were: mean pulmonary artery pressure (PAP) = 65.5 ± 17.5 mmHg; right atrial pressure (RAP) = 7.5 ± 5 mmHg; cardiac index (CI) = 3.15 ± 1.3 l.min.m²; pulmonary vascular resistance (RP) = 24 ± 11 U. The pulmonary to systemic resistance ratio (Rp/Rs) was 0.8 ± 0.2 . The median survival (MS) of the whole group 4.04 years. There was a significant difference in MS between the groups with and without vasodilator treatment (5.04 and 2.12 years respectively), however, the hemodynamic profile at entry was also different, with higher RAP, PAP, PVR, and higher Rp/Rs in the group without treatment ($p < 0.05$). Factors associated with poor survival (univariate) were: increased RAP, RP, and Rp/Rs and decreased forced vital capacity (FVC), decreased CI, and stroke volume index and decreased mixed venous PO₂. The absence of vasodilator treatment was also associated with an increased risk of death. On the multivariate analysis, survival was associated mainly to FVC and to pulmonary hemodynamic variables. We conclude that survival in PPH is related to pulmonary hemodynamic factors at diagnosis.

Key words: Primary Pulmonary Hypertension, hemodynamics, prognosis, survival.

Introducción

La hipertensión arterial pulmonar primaria (HAP-P) o de etiología desconocida es una enigmática y afortunadamente poco frecuente enfermedad que afecta de manera predominante a la gente joven y productiva.¹⁻¹⁶ Aunque en la última década han ocurrido importantes avances conceptuales en relación a la patogénesis,¹⁻⁴ histopatología,^{1,2,5-10} caracterización clínica^{1,10,11} y manejo^{1,10,12-16} de la enfermedad, existen aún muchos aspectos que se desconocen. Por ejemplo, los estudios que intentan evaluar el efecto de alguna intervención terapéutica se ven limitados por la escasez de información de ciertos aspectos de la historia natural de la enfermedad, particularmente aquellos que se relacionan con el pronóstico inmediato y a largo plazo de los pacientes. Una de las razones para la escasez de conocimiento en éste aspecto es precisamente el hecho de que se trata de una enfermedad rara, con sólo algunos cientos de pacientes reportados en todo el mundo.^{1,10} Una de las contribuciones más importantes del Registro Nacional de HAP-P de los Institutos de Salud de los Estados Unidos de América fue el reconocer que el curso clínico de la enfermedad es muy variable.^{1,17} Aunque generalmente se ha descrito una sobrevida promedio de dos a tres años después del diagnóstico,^{1,9,10} ahora resulta claro que existen pacientes con HAP-P cuya sobrevida excede de los 5 y llega hasta 10 años.^{1,10,15,17-19} y, aunque no frecuente, se ha descrito incluso la regresión espontánea de la enfermedad.^{20,21} Dentro de este contexto, de un curso clínico muy variable, no sorprende que sea muy difícil de anticipar el pronóstico y el efecto de las intervenciones en la sobrevida de los pacientes.

En la última década se han iniciado estudios de seguimiento a largo plazo de una manera sistemática y prospectiva y, con el tiempo, contamos ahora con mayor información en relación a la historia natural de HAP-P por lo que es importante continuar en la búsqueda de un marcador, clínico o hemodinámico, que permita establecer el pronóstico de los pacientes. Desde el año de 1977 existe en nuestra Institución la disponibilidad para realizar estudios hemodinámicos cardiopulmonares en estos pacientes con la finalidad de establecer tratamiento con vasodilatadores, y muchos pacientes han sido referidos desde entonces con esta finalidad.

En este estudio, comunicamos parte de la experiencia derivada del estudio continuado durante 15 años, de pacientes con HAP-P. Además de establecer sus características clínicas, funcionales y hemodinámicas al ingreso, se analizan las variables asociadas con la sobrevida y/o mortalidad de estos pacientes.

Material y métodos

Pacientes y criterios de selección. El estudio comprende 61 pacientes a quienes se diagnosticó HAP-P en el Departamento de Cardioneumología del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" de 1977 a 1992. El abordaje diagnóstico y

terapéutico de los pacientes ha seguido un criterio clínico y hemodinámico estricto, sin modificación en el transcurso de los años. En cada paciente se ha realizado un estudio completo que incluye: historia clínica, estudios de laboratorio, radiografías del tórax, electrocardiograma, pruebas de función respiratoria, ecocardiograma, gamagrafía pulmonar perfusoria y ventilatoria y, finalmente, cateterismo cardiaco derecho. Los procedimientos han sido aprobados por el Comité de Investigación Clínica, han sido explicados a los pacientes o a sus familiares quienes han otorgado consentimiento por escrito.

Los criterios para establecer el diagnóstico de HAP-P incluyen: la existencia de una presión arterial pulmonar media (PAP) elevada en el reposo (> de 25 mmHg) en presencia de una presión capilar pulmonar (PCP) normal y con la exclusión de otras causas capaces de generar hipertensión arterial pulmonar secundaria. Hemos tenido particular cuidado para excluir a los pacientes con enfermedad pulmonar tromboembólica, con enfermedad cardíaca (valvular adquirida, congénita o miocárdica primaria), con neumopatía obstructiva y/o restrictiva, con cirrosis hepática, con enfermedad de la colágena vascular, y a aquéllos con síndromes antifosfolípido. 19 de los 61 pacientes nacieron y crecieron a la altitud de la ciudad de México (2,240 metros SNM), los restantes fueron referidos de diferentes partes de nuestro país.

Mediciones hemodinámicas. El procedimiento para cateterismo derecho ha sido descrito previamente.²² De manera breve, se registran las presiones pulmonares y se determina el gasto cardiaco (GC) por triplicado utilizando un catéter de Swan-Ganz colocado en el tronco de la arteria pulmonar. Este catéter se utiliza también para el muestreo de sangre venosa mezclada (PvO₂). La medición de GC se realiza con el método de termodilución. También se canula la arteria braquial con una aguja de Courmand-Potts, con ello se registra la presión sistémica y se obtienen las muestras de sangre para su análisis gaseométrico inmediato. Se utilizan fórmulas estándar para calcular el índice cardiaco (IC), el índice de trabajo del ventrículo derecho (TVVD), la resistencia vascular pulmonar total (RP), y la resistencia vascular sistémica (Rs). También calculamos el índice resistenciapulmonar/resistencia sistémica (Rp/Rs).²²

Reto farmacológico con vasodilatadores y tratamiento a largo plazo. La mayoría de los pacientes en este estudio ha tenido cuando menos una prueba aguda con algún vasodilatador. Aunque el protocolo para la prueba con vasodilatadores ha permanecido sin cambio, el fármaco empleado para el reto agudo ha variado en el transcurso de los años. Las drogas que hemos empleado han sido: isoproterenol (ISO) 3 a 5 mcgr. infundidos en el tronco de la arteria pulmonar en un periodo de un minuto;²³ hidralazina (H) 0.33 mg./Kg. también en la arteria pulmonar y en 3 minutos;²² y en los últimos años hemos empleado nifedipina (NFD) de 10 a 20 mg. administrados por vía sublingual.²⁴ A diferencia del

ISO en donde la respuesta hemodinámica es inmediata, con la Hy con la NFD el efecto se observa entre los 30 y 45 minutos. En base a la respuesta al reto agudo hemos dividido a nuestros pacientes en dos grupos: Respondedores y No Respondedores.

El criterio para una respuesta es el siguiente: 1) obtener un descenso significativo (> 30 por ciento del basal) en la PAP y/o en la RP; 2) obtener un efecto vasodilatador predominantemente pulmonar, el cual se valora a través de la disminución en la relación Rp / Rs, y 3) ausencia de efecto deletéreo en el intercambio gaseoso. Únicamente cuando los criterios anteriormente señalados se obtienen, el paciente es considerado para tratamiento a largo plazo. En la mayoría de los pacientes tratados el efecto del tratamiento por vía oral se evalúa en el piso de cardiocneumología durante una semana al término de la cual se revalora con nuevo cateterismo. Conforme han pasado los años la mayoría de los pacientes han sido cambiados a una diferente droga vasodilatadora; primero de ISO a H y posteriormente de H a NFD. La decisión para el cambio ha sido la mayor comodidad de administración y la mejor tolerancia y siempre ha estado basado en los resultados de un nuevo estudio hemodinámico. En la actualidad la mayoría de nuestros pacientes en tratamiento crónico reciben NFD y sus efectos clínicos y hemodinámicos han sido revalorados repetidamente en los pacientes sobrevivientes a intervalos regulares de tiempo.

Otras medidas terapéuticas. No hemos utilizado tratamiento anticoagulante de rutina en nuestros pacientes. En los últimos años la decisión para anticoagularlos se basa en la sospecha razonable de la existencia de la variedad trombótica de HAP-P.²⁵ Los digitálicos se utilizan excepcionalmente y de igual manera utilizamos una terapia diurética moderada sólo para el tratamiento sintomático de las manifestaciones de hipertensión venosa sistémica.

Análisis. En el presente estudio, hacemos la descripción y análisis de las variables clínicas, funcionales y hemodinámicas encontradas al momento del diagnóstico en el total de pacientes, también lo hacemos por separado en los grupos con y sin tratamiento a largo plazo y en aquellos que han fallecido y en los sobrevivientes de más de cinco años. Utilizamos la fecha del cateterismo inicial como el índice para determinar la sobrevida, y para estimar la distribución global de la sobrevida empleamos el método de Kaplan-Meir.²⁶ Para el análisis de los factores asociados con la sobrevida, utilizamos un análisis univariado basado en el modelo de riesgo proporcional²⁶ para examinar la relación entre la sobrevida y las variables demográficas, clínicas, de laboratorio, de función pulmonar, y las hemodinámicas medidas en el cateterismo inicial. Los resultados se expresan como tasa de riesgo con 95 por ciento de intervalos de confianza (IC). Realizamos asimismo un análisis multivariado, basado también en el modelo de riesgo proporcional,²⁶ para examinar el efecto independiente de cada variable en la sobrevida. El número de variables introducidas simultáneamente fue limitado a aquellas que fueron

estadísticamente significativas en el univariado y que consideramos pertinentes para contestar la pregunta del efecto independiente del tratamiento en la sobrevida de estos pacientes.

Para el resto del análisis estadístico utilizamos correlación lineal, análisis de varianza y los métodos estándar para el cálculo de *t* de student pareada y no pareada. Todos los resultados se expresan como valor medio ± una desviación estándar.

Resultados

Caracterización clínica

La edad media de los pacientes en el presente estudio es de 22.6 ± 11 años, con predominio del sexo femenino sobre el masculino en todos los grupos de edad (global 3.06 : 1). En las mujeres la mayor frecuencia (22 de 46) ocurre en la tercera década mientras que en los hombres es entre la primera y segunda década de la vida (nueve de 15 pacientes) (Figura 1). La clase funcional (NYHA) de los pacientes al diagnóstico fue la siguiente: en clase I se encontró el 26 por ciento de los pacientes; en la II el 34.4 por ciento; en la III el 33 por ciento y en la clase IV se encontró el 6.6 por ciento. El tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el momento del diagnóstico fue en promedio de 3.8 años (rango de dos a 19 años). En el cinco por ciento de los pacientes en nuestra serie existe historia familiar de HAP-P, de hecho, uno de ellos fue detectado por el estudio familiar estando aún asintomático. El 26 por ciento de las mujeres en edad reproductiva (ocho de 31) tienen como antecedente el uso de hormonales anticonceptivos. El promedio de número de hijos en este mismo grupo es de 2.68. Ninguno de los pacientes refirió ingestión de fármacos supresores del apetito.

Los síntomas más frecuentes al momento del diagnóstico

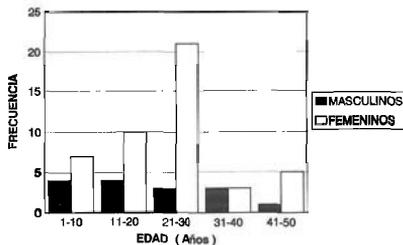


Figura 1. Distribución por edad y sexo en la HAP-Primaria. Las mujeres en la tercera década de la vida son el grupo en el que la enfermedad tiene su mayor frecuencia.

fueron: disnea (93.4 por ciento); síncope o casi síncope (54 por ciento); y dolor de tipo anginoso (21.3 por ciento). Las palpitaciones durante el esfuerzo fueron referidas por el 59 por ciento de los pacientes y el edema de miembros inferiores y la acrocianosis por el 18 y el 31 por ciento respectivamente. De los hallazgos físicos sobresalen: la palpación de un impulso parasternal izquierdo bajo en el 70 por ciento de los casos y el aumento de intensidad del componente pulmonar del segundo ruido en todos ellos. El soplo sistólico en foco pulmonar se encontró en 52 por ciento y el diastólico pulmonar en el 21.3 por ciento. Se auscultó un soplo de insuficiencia tricuspídea en el 34.4 por ciento de los pacientes. Se encontró acrocianosis en el reposo en el 31 por ciento de los pacientes y edema de miembros inferiores en el 18 por ciento de ellos.

En la radiografía del tórax no se encontró evidencia de compromiso parenquimatoso y sí de datos sugestivos de HAP como son: en todos los casos la prominencia del tronco de la arteria pulmonar y cardiomegalia de grado variable; el índice cardio-torácico promedio fue de 53.3 ± 6.5. Este índice fue menor de 0.5 en el 31 por ciento de los pacientes. El diámetro de la rama derecha a nivel de la *pars interlobaris* fue de 18.7 ± 6.1 mm. (normal = < 16 mm) y el índice PL/T fue de 44.4 + 10.5 (normal = < 33).^{1,27,28} Del laboratorio la hemoglobina y el hematocrito promedio fueron 16 ± 1.8 gr. y 49 ± 6.5 por ciento respectivamente; el número de plaquetas fue normal. En los pacientes en quienes se determinó, el factor reumatoide fue positivo en el 13%; las células LE positivas en el 11 por ciento y los anticuerpos antinucleares positivos en el 7 por ciento de los pacientes. En el electrocardiograma todos los pacientes se encontraron en ritmo sinusal y tenían evidencia de hipertrofia ventricular derecha (HVD). Había además datos de sobrecarga sistólica del ventrículo derecho en el 90 por ciento de ellos.^{1,29} El ecocardiograma confirmó los datos de HVD y mostró grados variables de dilatación de este ventrículo.¹

El gamagrama pulmonar perfusorio fue posible realizarlo en 45 pacientes. No existió evidencia de defecto lobar o segmentario definido en ninguno de ellos. Existieron defectos perfusorios difusos y bilaterales en 25 (55.5 por ciento) y la perfusión fue considerada normal en los otros 20 (44.5 por ciento). Los resultados de las pruebas de función respiratoria en los pacientes, mayores de 10 años de edad, en quienes se realizaron (n= 49) se muestran en el cuadro 1. Como puede observarse, aunque existe cierto grado de restricción pulmonar, evidente por una disminución ligera de la capacidad vital en algunos pacientes, en general los valores medios de los volúmenes pulmonares tanto estáticos como dinámicos se encuentran dentro de límites normales. La PaO2 promedio fue de 62 ± 12 y el de la PaCO2 de 27 ± 3 mmHg. Los valores normales de estos parámetros a nuestra altitud son PaO2 = 67.5 ± 2.5; PaCO2 = 35 ± 2.5 mmHg.³⁰ El nivel de PaO2 correlacionó significativamente con la presión de oxígeno en la sangre venosa mezclada (r = 0.65; p < 0.01). La relación

espacio muerto/volumen corriente (Vd/Vc) estuvo elevada en todos los casos (0.42 ± 1).

Los hallazgos hemodinámicos del cateterismo inicial se

Cuadro 1. Hallazgos funcionales y hemodinámicos al ingreso

	Maculinos (n-15)	Femeninos (n-46)	Total (n-61)
Edad	20.9 ± 12	32.2 ± 10.3	22.6 ± 11.0
CPT	100 ± 20	91 ± 16	94 ± 18
CVF	95.4 ± 14	83.5 ± 19.6	86 ± 19
VEF1	96 ± 14.5	87 ± 22	89 ± 21
FEF	93 ± 28	91 ± 26	92 ± 26
PO2 Arterial	65.0 ± 5.9	62.6 ± 8.0	63.2 ± 7.5
PCO2 Arterial	28 ± 3.5	27 ± 3.0	27 ± 3
Vd/Vt	0.39 ± 0.10	0.43 ± 0.07	0.42 ± 0.1
Qs/Qt	7 ± 2	9 ± 4.0	8.5 ± 3.5
FC	89 ± 21	85 ± 14	86 ± 16
PAD	7 ± 4	8 ± 4	7.6 ± 5.3
PDFVD	10 ± 6.5	10.5 ± 6.0	10.3 ± 6
Presión Arterial Pulmonar			
Sistólica	93 ± 29	98 ± 24.5	96.5 ± 26
Diastólica	46 ± 17	47 ± 11	46.5 ± 13
Media	64 ± 21	66 ± 16	65.5 ± 17.5
PCP	7 ± 3	8 ± 5	7.5 ± 4.5
Presión Arterial Sistémica			
Sistólica	110 ± 15	105 ± 13	106 ± 14
Diastólica	71 ± 9	68 ± 10.5	69 ± 10.5
Media	86 ± 11	82 ± 11	82 ± 15
IC	3.6 ± 1.66	2.97 ± 1.12	3.15 ± 1.32
PO2 venosa mezclada	35 ± 9	31 ± 5	32.5 ± 5.5
RP	22.2 ± 12.5	24.6 ± 11	23.9 ± 11.5
Rp/Rs	0.8 ± 0.28	0.84 ± 0.28	0.83 ± 0.27

Abreviaturas CPT: Capacidad pulmonar total; CVF: Capacidad vital forzada; VEF1: Volumen espiratorio forzado al primer segundo; FEF 25- 75%; Flujo espiratorio forzado 25- 75%; PO2: Presión de oxígeno; PCO2: Presión de bióxido de carbono; Vd/Vt: Espacio muerto fisiológico; Qs/Qt: Cortocircuito intrapulmonar; FC: Frecuencia cardiaca; PAD: Presión de aurícula derecha; PDFVD: Presión diastólica final del ventrículo derecho; PCP: Presión capilar pulmonar; IC: Índice cardiaco; RP: Resistencias pulmonares; Rp/Ps: Resistencia pulmonares entre resistencias sistémicas.

muestran también en el Cuadro 1. En todos nuestros pacientes existió HAP en el reposo; la presión pulmonar media del grupo fue de 65.5 ± 17 mmHg y la presión capilar pulmonar se encontró normal en los que pudo determinarse. El índice cardiaco promedio fue de 3.15 ± 1.32 L.min.m2 y se calculó una resistencia vascular pulmonar de 23.9 ± 11 U. La presión diastólica final del ventrículo derecho (PDFVD) promedio

fue de 10.3 ± 6 mmHg y la relación R_p/R_s fue de 0.83 ± 0.27 .

La respuesta hemodinámica a la administración aguda de un vasodilatador pudo valorarse en 48 de los 61 pacientes y los resultados pueden verse en el cuadro 2. En 13 pacientes no se realizó reto agudo por las siguientes razones: hipotensión sistémica basal (8 pacientes), grave disfunción ventricular derecha (PDFVD > 20 mmHg) en cuatro, y uno falleció durante el cateterismo antes de cualquier intervención farmacológica. De los 48 pacientes con reto farmacológico, 28 respondieron y 20 no lo hicieron. Los pacientes que respondieron se separaron en dos grupos de acuerdo al tipo de respuesta al vasodilatador: 1) respuesta completa que incluye un descenso significativo (> 20% del basal) de tanto la presión pulmonar media como de la resistencia vascular pulmonar y 2) respuesta parcial que incluye aquellos pacientes en quienes sólo la resistencia vascular pulmonar disminuyó. La respuesta hemodinámica a largo plazo de ambos grupos puede verse en la figura 2. En base a la respuesta al reto agudo con el vasodilatador, 28 pacientes permanecieron con tratamiento a largo plazo con estos fármacos y 32 permanecieron sin tratamiento vasodilatador. Este grupo sin tratamiento incluye a los 20 pacientes no respondedores y a los 12 que no fueron retados con el fármaco. Las características funcionales y hemodinámicas iniciales de los grupos con y sin tratamiento puede verse en el cuadro 3. Como puede observarse, la situación hemodinámica basal de ambos grupos es diferente; el grupo que no tiene tratamiento vasodilatador es también el grupo con mayor deterioro hemodinámico basal.

Sobrevivida

Para el análisis de sobrevivida, el paciente que falleció durante el cateterismo fue excluido. De los 60 pacientes evaluables, 10 (16.6 por ciento) fueron seguidos menos de un año; 50 pacientes (83.3 por ciento) fueron seguidos cuando menos un año; 37 (61.6 por ciento) por lo menos 2 años; 34 (56.6 por ciento) cuando menos 3 años; 31 (51.6 por ciento) por lo menos 4 años y 24 pacientes (40 por ciento) fueron seguidos cuando menos durante 5 años. Hubo pérdida de seguimiento en diferentes tiempos en 10 de los pacientes.

Hasta septiembre de 1992, 22 de los pacientes con HAP-

Cuadro 3. Hallazgos funcionales y hemodinámicos al ingreso

	Tratamiento (n=28)	No tratamiento (n=32)
Edad	22.4 ± 11	22.6 ± 11.0
CPT	93.5 ± 19	94 ± 16
CVF	86.5 ± 18	86 ± 19
VEF1	84.5 ± 19	94 ± 21
FEF 25- 75 %	85.5 ± 29	97 ± 22
PO2 arterial	65.5 ± 7.0	60.5 ± 7.0 *
PCO2 arterial	27.5 ± 3.0	27 ± 3.0
Vd/Vt	0.44 ± 0.09	0.40 ± 0.09
Qs/Qt	7.5 ± 3.0	9 ± 4.0
FC	84 ± 15	89 ± 18
PAD	5.8 ± 3.5	8.1 ± 4.7 *
PDFV	8.2 ± 4.6	11.8 ± 6.1 *
Presión arterial pulmonar		
Sistólica	82 ± 24	10.9 ± 20 **
Diastólica	40 ± 13	53 ± 10 **
Media	55 ± 16	74 ± 14 **
PCP	7.5 ± 3.5	8.3 ± 6.0
Presión arterial sistémica		
Sistólica	10.8 ± 12	105 ± 15
Diastólica	71 ± 9	67 ± 11.5
Media	81 ± 18	82.5 ± 12.5
IC	3.2 ± 1.05	3.1 ± 1.5
PO2 venosa mezclada	34.5 ± 7.0	31 ± 5.5.
RP	19.6 ± 9.2	28 ± 11.5 **
R _p /R _s	0.7 ± 0.22	0.96 ± 0.25**

* p < 0.05

** p < 0.01

Abreviaturas CPT: Capacidad pulmonar total; CVF: Capacidad vital forzada; VEF1: Volumen espiratorio forzado al primer segundo; FEF 25- 75%; Flujo espiratorio forzado 25- 75%; PO2: Presión de oxígeno; PCO2: Presión de bióxido de carbono; Vd/Vt: Espacio muerto fisiológico; Os/Qt: Cortocircuito intrapulmonar; FC: Frecuencia cardiaca; PAD: Presión de aurícula derecha; PDFVD: Presión diastólica final del ventrículo derecho; PCP: Presión capilar pulmonar; IC: Índice cardiaco; RP: Resistencias pulmonares; R_p/R_s: Resistencia pulmonares entre resistencias sistémicas.

Cuadro 2. Respuesta hemodinámica a la administración de vasodilatadores

	PDFVD mmHg		PAP mm Hg		IC L/min/m2		RP Unidades	
	Control	Control	Control	Droga	Control	Droga	Control	Droga
Sin respuesta (n=20)	11.5 ± 5.8	73.7 ± 17	80 ± 19*		3.26 ± 15	3.63 ± 1.5	26.7 ± 12.8	26.6 ± 16.7
Respuesta completa (n=15)	7.75 ± 4.7	56.1 ± 13	36 ± 10*		3.28 ± 10.9	4.19 ± 1.4*	17.6 ± 6.59	9.2 ± 3.6*
Respuesta parcial (n=13)	9.93 ± 5.2	56.5 ± 22	60 ± 26		2.82 ± 0.8	4.55 ± 1.7*	22.3 ± 11.9	15.7 ± 10*

* p < 0.05

Abreviaturas: PDFVD: Presión diastólica final del ventrículo derecho; PAP: Presión arterial pulmonar; IC: Índice cardiaco; RP: Resistencias pulmonares

EFFECTO HEMODINAMICO A LARGO PLAZO DEL TRATAMIENTO VASODILATADOR

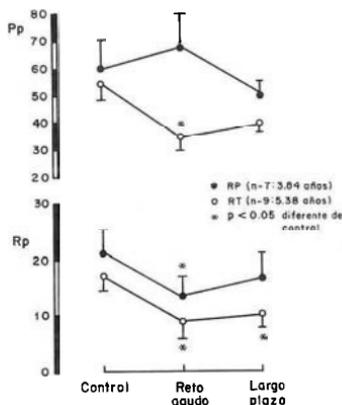


Figura 2. Solamente el grupo con la respuesta total o completa al vasoaiador (disminución de presión pulmonar y de resistencia vascular pulmonar) es el que mantiene una adecuada respuesta hemodinámica a largo plazo (análisis de varianza). Ver texto.

Pp= presión arterial pulmonar; Rp= resistencia vascular pulmonar; RP= respuesta parcial; RT= respuesta total.

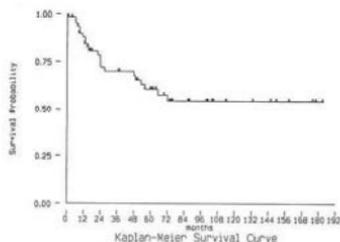


Figura 3. Sobrevida en HAP-Primaria. Curva de sobrevida en el grupo total de pacientes. Casi la mitad de los pacientes con HAP-Primaria fallece a los 5 años del diagnóstico.

P habían fallecido. La sobrevida global de los pacientes de nuestra serie se muestra en la Figura 3. La media de la sobrevida es de 53.1 ± 46.3 años (mediana de 4.04 años con 95 por ciento IC: 2.98 a 5.08 años) y como puede observarse, aproximadamente el 50 por ciento de los pacientes ha fallecido en los primeros cinco años y la mayoría de las muertes ocurre tempranamente, de hecho, la sobrevida promedio del grupo que ha fallecido es de 26.9 ± 20.7 años. En la figura 4 se muestra la sobrevida de los grupos con y sin tratamiento.

En ella puede observarse que la sobrevida es diferente y en favor del grupo tratado. La mediana de sobrevida del grupo tratado es de 5.04 años (95 por ciento IC, 4.16 a 5.92 años) y de 2.12 años (95 por ciento IC, 1 a 3.2 años) para el grupo sin tratamiento (Chi 2 log rank = 4.31, $p = 0.03$). Lo anterior parecería un efecto benéfico del tratamiento vasodilatador, sin embargo, como se señaló previamente los grupos con

Cuadro 4. Hallazgos funcionales y hemodinámicos al ingreso

	Tratamiento (n=22)	No tratamiento (n=22)
Edad	21.2 ± 9.0	21.3± 10.4
CPT	85.1 ± 16	91.18
CVF	75 ± 18	86 ± 16 *
VEF1	83 ± 20	87.5 ± 22.8
FEF 25 - 75 %	87.5 ± 32	88.5 ± 30.5
PO2 arterial	62.1 ± 6.4	62.7 ± 6.3
PCO2 arterial	25.5 ± 2.0	28 ± 3.5
Vd/Vt	0.42 ± 0.08	0.45 ± 0.09
Qs/Qt	9.8 ± 4.8	9 ± 3.6
FC	87 ± 14	86 ± 16
PAD	9.3 ± 4.7	5.8 ± 3 *
PDFV	12.7 ± 5.5	8.31 ± 4.1 *
Presión arterial pulmonar		
Sistólica	106 ± 28	88 ± 27 *
Diastólica	51 ± 13	43 ± 13 *
Media	72 ± 18	60 ± 17 *
PCP	8.9 ± 4.7	7.5 ± 2.8
Presión arterial sistémica		
Sistólica	104 ± 12	102 ± 14
Diastólica	67 ± 12	67 ± 9
Media	82 ± 12	77.5 ± 20
IC	2.37 ± 0.63	3.81 ± 1.47 **
PO2 venosa mezclada	28.5 ± 5.2	35.2 ± 7.4 **
RP	31 ± 12	17.6 ± 7.6 **
Rp/Rs	1.0 ± 0.27	0.77 ± 0.4**
IVL	29.2 ± 10.4	45.8 ± 10.8**
Clase III- IV (NYHA)	50 %	31 %
Sobrevida	25.9 ± 20.7	107.5 ± 40.3

* $p < 0.05$

** $p < 0.001$

Abreviaturas CPT: Capacidad pulmonar total, CVF: Capacidad vital forzada, VEF1 Volumen espiratorio forzado al primer segundo; FEF 25- 75%; Flujo espiratorio forzado 25- 75%; PO2: Presión de oxígeno; PCO2: Presión de dióxido de carbono; Vd/Vt: Espacio muerto fisiológico; Qs/Qt: Cortocircuito intrapulmonar; FC: Frecuencia cardíaca; PAD: Presión de aurícula derecha; PDFVD: Presión diastólica final del ventrículo derecho; PCP: Presión capilar pulmonar; IC: Índice cardíaco; RP: Resistencias pulmonares; Rp/Ps: Resistencia pulmonares entre resistencias sistémicas.

tratamiento y sin tratamiento tienen diferencias hemodinámicas intrínsecas desde el cateterismo inicial lo que los hace grupos diferentes.

Veinte de los 61 pacientes (32.8 por ciento) del presente estudio ha sobrevivido más de 5 años (104.9 ± 37.56 meses). Las características funcionales y hemodinámicas iniciales de este grupo comparadas con aquellas del grupo que ha fallecido se muestran en el Cuadro 4. Como puede observarse, existen diferencias significativas entre ambos grupos en variables como: PDFVD, IC, Rp, y presión venosa mezclada de oxígeno (PvO₂).

Factores asociados a la sobrevida

Análisis univariado. Los resultados del análisis univariado para la relación entre la sobrevida y las variables determinadas al tiempo del cateterismo inicial se muestran en el Cuadro 5. La mortalidad no se asoció con el sexo ni con la clase funcional (NYHA) o con la presencia de fenómeno de Raynaud. Tampoco se asoció con la historia familiar de HAP-P o con el uso de anticonceptivos orales o con el número de embarazos. No hubo asimismo relación entre la mortalidad y la presencia o ausencia de un título elevado de anticuerpos antinucleares ni tampoco la hubo con las variables de las pruebas de función respiratoria con excepción de la capacidad vital forzada (CVF), cuya disminución se asoció con un riesgo mayor de muerte (tasa de riesgo, 2.93).

Cuadro 5. Hipertensión arterial pulmonar primaria. Factores asociados con sobrevida. Análisis univariado

Variable	Índice de riesgo	IC 95 %
Aumento de PAD	3.87	1.59 a 9.44
Aumento de PDFVD	3.26	1.30 a 8.17
Aumento de PAP	2.08	0.85 a 5.10
Disminución de IC	4.52	1.72 a 11.85
Disminución de PvO ₂	4.06	1.58 a 10.43
Tratamiento	0.39	0.15 a 0.99

Mayor RP, mayor índice Rp/Rs y menor IVL también se asociaron significativamente con mortalidad.

Abreviaturas; IC: Intervalos de confianza; PAD: Presión de aurícula derecha; PDFVD: Presión sistólica final del ventrículo derecho; PAP: Presión arterial pulmonar; IC: Índice cardiaco; PvO₂: Presión venosa mezclada de oxígeno; RP: Resistencias pulmonares, Rp/Rs: Resistencias pulmonares entre resistencias sistémicas; IVL: Índice volumen latido.

Tres variables hemodinámicas que reflejan el grado de severidad de la enfermedad se asociaron a un riesgo elevado de muerte: la elevación de la presión media de la aurícula derecha (tasa de riesgo, 3.87), la disminución del índice cardiaco (tasa de riesgo, 4.20) y la disminución de la presión

de oxígeno en la sangre venosa mezclada (tasa de riesgo, 4.28). Las variables derivadas de estos parámetros (RP y Rp/Rs elevadas, índice latido bajo) también se asociaron significativamente con mortalidad. Finalmente, La ausencia de tratamiento vasodilatador se asoció de igual manera con un riesgo mayor de muerte (tasa de riesgo, 2.52).

Análisis multivariado. Como puede verse en el Cuadro 6, al introducir simultáneamente aquellas variables hemodinámicas medidas (no calculadas) que resultaron significativas en el análisis univariado junto con la CVF, el análisis multivariado muestra que las variables hemodinámicas: presión auricular derecha elevada e índice cardiaco disminuido al igual que la CVF disminuida mantienen su asociación significativa con un riesgo elevado de muerte. En este análisis, la significancia de la asociación de ausencia de tratamiento vasodilatador con la mortalidad disminuye.

Cuadro 6. Hipertensión arterial pulmonar primaria. Factores asociados con sobrevida. Análisis multivariado

Variable	Índice de riesgo	IC 95%
Tratamiento	0.48	0.13 a 1.79
PAO ₂	0.43	0.09 a 2.04
PAD	0.85	0.14 a 5.02
PDFVD	2.62	0.32 a 21.24
PAP	2.04	0.54 a 7.70
IC	2.57	0.54 a 12.26
PvO ₂	1.77	0.31 a 10.05
RP	1.03	0.18 a 5.70

Abreviaturas: IC: Intervalo de confianza; PAO₂: Presión arterial de oxígeno; PAD: Presión de aurícula derecha; PDVD: Presión diastólica final del ventrículo derecho; PA: Presión arterial pulmonar; IC: Índice cardiaco, PvO₂: Presión venosa mezclada de oxígeno; RP: Resistencias pulmonares.

Discusión

Hasta años muy recientes, la mayoría de los estudios clínicos prospectivos realizados en HAP-P se habían caracterizado por ser series muy pequeñas o con un periodo de seguimiento muy corto y como consecuencia, la mayoría del conocimiento en relación a la caracterización clínica y a la historia natural de la enfermedad se había obtenido de estudios patológicos retrospectivos.^{5,7,9} Recientemente, se ha generado importante información en este sentido a partir de los resultados del estudio prospectivo y multicéntrico del registro nacional de HAP-P de los Institutos Nacionales de Salud (INS) de los Estados Unidos.^{11,13,17} En este importante estudio fue posible estudiar de manera prospectiva 187 pacientes reclutados de 32 diferentes centros hospitalarios. La caracterización clínica de la enfermedad fue publicada en 1987¹¹ y posteriormente la información en relación a la sobrevida de 194 pacientes con

HAP-P, diagnosticados entre 1981 y 1985 y seguidos hasta 1988, apareció en 1991.¹⁷

Aunque tiene un diseño diferente, nuestro estudio cumple también con dos características importantes: un número relativamente grande de pacientes y un largo periodo de seguimiento. Una característica adicional en nuestro estudio es el hecho de que los enfermos provienen de un solo centro hospitalario donde el abordaje diagnóstico y terapéutico, así como los criterios de seguimiento, han sido aplicados a todos los pacientes con la misma intensidad por el mismo grupo de investigadores. Por las características anotadas y por su naturaleza prospectiva, consideramos que el presente estudio contribuye también con información pertinente en relación a la caracterización clínica y a la historia natural de la HAP-P. La comparación de nuestros resultados con aquellos del estudio de los INS¹¹ sirve de marco para la discusión.

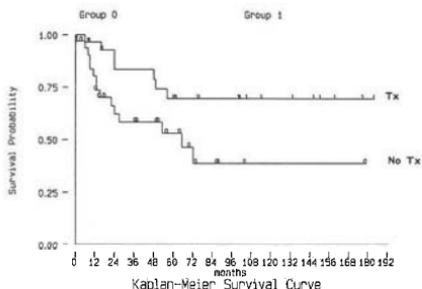


Figura 4. Sobrevida en HAP-Primaria. Existe una diferencia significativa en sobrevida entre los pacientes con (Tx) y sin (No Tx) tratamiento vasodilatador (chi 2 log rank = 4.31, p= 0.03). Ver texto.

Caracterización de HAP-P

Al comparar nuestros resultados con aquellos del estudio de los INS de los Estados Unidos¹¹ encontramos, como era de esperarse, similitudes y algunas diferencias. Desde el punto de vista demográfico, los pacientes con HAP-P de nuestro estudio son más jóvenes (22.6 vs 36.4 años) y la relación mujeres-hombres es mayor (3.06:1 vs 1.7:1). Esta preponderancia de mujeres en nuestro estudio es de hecho igual a la encontrada en la población negra del mismo estudio norteamericano. En todo caso, sin embargo, las mujeres en la tercera década de la vida son el grupo en el cual la enfermedad tiene su más alta incidencia, un hecho también señalado en múltiples estudios previos.^{16,10} Por otro lado, ambas series son similares en relación a antecedentes previos y en relación a historia familiar de HAP-P. Del mismo modo, ambas series son notablemente similares en cuanto a síntomas y hallazgos físicos al ingreso excepción hecha de dolor torácico, clase

funcional y edema. Debe señalarse que en nuestro estudio "dolor torácico" se refiere a aquel sugestivo de angina (vgr. relacionado a esfuerzo) y quizá esto explique la menor incidencia de este sintoma en nuestra población (21 vs 31 por ciento). El edema periférico y la clase funcional III y IV fueron más frecuentes en el estudio norteamericano. Esta evidencia de mayor deterioro clínico al diagnóstico está de acuerdo con la evidencia de un mayor deterioro hemodinámico en los pacientes de ese estudio.

Aunque los pacientes con HAP-P de ambas series tienen severa hipertensión pulmonar, con un incremento similar de tres veces la presión arterial pulmonar media normal, los índices cardíacos son menores (2.27 vs 3.16 L.min.m²) y las presiones auriculares derechas son más altas (9 vs 7 mmHg) en los pacientes del estudio norteamericano reflejando un grado mayor de disfunción ventricular derecha en este grupo.

Desde el punto de vista de laboratorio, la prevalencia de anticuerpos antinucleares positivos fue menor en nuestro estudio (7 vs 29 por ciento). Este hallazgo sin embargo puede ser resultado de una diferente sensibilidad de la prueba utilizada para la detección.

En relación a las pruebas de función respiratoria, los parámetros de mecánica son similares y prácticamente normales en ambas series y los valores de PaO₂ y de PaCO₂ difieren como resultado de la diferente altitud en que se llevaron a cabo los estudios. En ambos estudios existió hipoxemia moderada con hipocapnea y la hipoxemia correlacionó significativamente con la presión de oxígeno en la sangre venosa mezclada, traduciendo que el estado hemodinámico es una determinante importante de la oxigenación arterial de los pacientes con HAP-P.

También existe marcada similitud en ambos estudios en relación a los hallazgos radiológicos, electrocardiográficos, gamagráficos y ecocardiográficos y este es un resultado esperado dados los similares criterios diagnósticos de selección en ambas series.

En resumen, existen un sinnúmero de similitudes así como algunas diferencias entre los pacientes con HAP-P de nuestro estudio y aquellos del estudio de los INS de los Estados Unidos. Importantes diferencias son, en nuestra opinión, la mayor edad y el mayor deterioro clínico y hemodinámico en los pacientes del estudio norteamericano. Como se discute posteriormente, estas diferencias son relevantes en el análisis de la historia natural y la sobrevida en HAP-P.

La respuesta a vasodilatadores

El presente estudio confirma nuestra observación previa²² de que no todos los pacientes con HAP-P responden a los vasodilatadores. Si la respuesta considerada positiva es una disminución de la RP > 20 por ciento, el 58 por ciento de los pacientes fueron respondedores, cifra comparable a la obtenida en el estudio de INS de los Estados Unidos¹³ cuando se

aplicó el mismo criterio. Sin embargo, cuando se aplica el criterio de respuesta total, esto es, disminución tanto de la PAP como de la RP (ambas > 20 por ciento del basal), entonces el porcentaje de pacientes disminuye a sólo el 30 por ciento. Nuevamente, esta cifra es similar a la obtenida en el estudio norteamericano¹³ y en otros estudios recientes¹² bajo el mismo criterio. El grupo de pacientes respondedores bajo este último criterio, aunque en porcentaje menor, es el que mejor mantiene la respuesta hemodinámica a largo plazo (figura 2). Así, este tipo de respuesta total o completa es en nuestra opinión y la de otros autores, la más apropiada desde el punto de vista fisiológico y terapéutico.^{1,13,31,32} Rich y colaboradores han señalado recientemente que los calcio-antagonistas utilizados en dosis elevadas, mejoran la sobrevida de los pacientes con HAP-P.¹² La adecuada evolución y sobrevida de nuestros pacientes con respuesta total o completa a vasodilatadores, sugiere que las dosis habituales pueden ser igualmente efectivas. Es posible, como se discute posteriormente, que el perfil hemodinámico relativamente benigno que estos enfermos tienen desde el inicio sea el determinante fundamental de un mejor pronóstico a largo plazo.

Historia natural y sobrevida

El presente estudio también confirma el conocimiento previamente establecido de que la HAP-P es una enfermedad de muy mal pronóstico.^{1,6,9,10,17,33} La sobrevida media del grupo en nuestro estudio es de 4.04 años. Casi el 50 por ciento de nuestros pacientes mueren cinco años después del diagnóstico. Esta sobrevida, sin embargo, parece ser mejor que la señalada en estudios anteriores,^{6,9,10,33} y es mejor que la recientemente encontrada en el estudio prospectivo de los INS de los Estados Unidos¹⁷ (Figura 5). La diferencia en sobrevida entre este último estudio y el nuestro puede ser explicada por el hecho ya señalado anteriormente de que los pacientes en el estudio norteamericano son de mayor edad y tienen mayor deterioro clínico y hemodinámico al ingreso. Este concepto recibe mayor apoyo cuando comparamos la curva de sobrevida del estudio norteamericano con la encontrada en nuestro grupo de pacientes sin tratamiento vasodilatador, grupo que tiene un perfil hemodinámico inicial muy comparable al del estudio norte-americano (Figura 6). Así, cuando el perfil hemodinámico inicial es comparable, la sobrevida es también comparable.

Al igual que lo encontrado en el estudio multicéntrico señalado,¹⁷ el análisis univariado y el multivariado en nuestra serie mostró que la sobrevida de estos enfermos se relaciona fundamentalmente a las variables hemodinámicas iniciales, hecho que se había sugerido también en otros estudios.³³⁻³⁵ En especial es notable la asociación con aquellas variables que traducen disfunción ventricular derecha como son la elevación de las presiones de llenado de cavidades derechas y el índice cardíaco. El nivel de PvO₂ como reflejo de la hemodinámica sistémica se mueve también en la misma dirección. La importancia de la función ventricular derecha

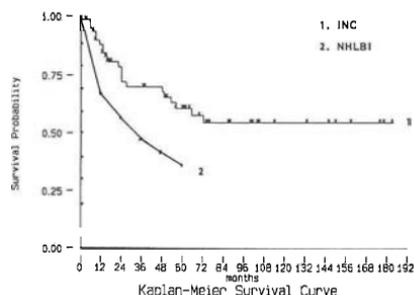


Figura 5. Sobrevida en HAP-Primaria. La sobrevida de los pacientes del presente estudio (INC), parece mejor que aquella de los pacientes de estudio de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos de América (NHLBI).

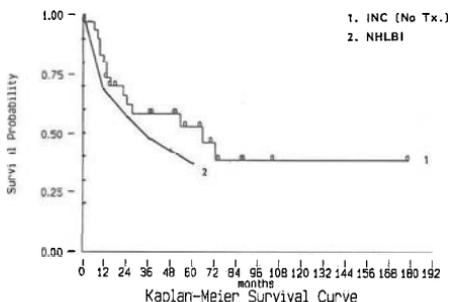


Figura 6. Sobrevida en HAP-Primaria. La sobrevida de los pacientes sin tratamiento vasodilatador en nuestro estudio (INC, No Tx.) es comparable a la de los pacientes de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos de América (NHLBI).

en estos pacientes ha sido también previamente señalada.^{1,10,33,35} La aparición de disfunción ventricular derecha en los pacientes con HAP-P marca el inicio de un curso de deterioro progresivo y un pobre pronóstico a corto plazo.

A pesar del análisis multivariado, el diseño de nuestro estudio no permite establecer con certeza el efecto del tratamiento sobre la sobrevida. Los enfermos con tratamiento son también aquellos con un mejor perfil hemodinámico inicial. Hubiese sido ideal desde el punto de vista metodológico el separar a este grupo de pacientes respondedores en dos subgrupos y a uno darle el tratamiento y al otro no y observar su evolución a largo plazo. Sin embargo, hubo un hecho al inicio de esta experiencia que evitó el que pudieramos hacer esta separación y fue el notar que en los pacientes que reponían al fármaco, los síntomas de bajo gasto cardíaco desaparecían y su calidad de vida mejoraba notablemente.³⁶

La HAP-P es una enfermedad con un curso clínico efectivamente muy variable.^{1,10,17} En un grupo importante de pacientes, la enfermedad sigue un curso de deterioro rápidamente progresivo y la muerte ocurre a dos o tres años del diagnóstico. En nuestra serie el promedio de sobrevida de los pacientes que han fallecido es de 26 meses, y sólo dos de estos pacientes sobrevivieron más de cinco años. Existe sin embargo, otro grupo de enfermos (36.6 por ciento en nuestra serie) que tiene indudablemente un mejor pronóstico con sobrevida que excede los cinco años. En el estudio norteamericano de igual manera, al menos un 30 por ciento de los pacientes sobrevivió los cinco años.¹⁷ Basados en los resultados del análisis univariado y multivariado en nuestro estudio, el pronóstico en HAP-P no parece ser resultado solamente del tratamiento sino está influenciado de manera determinante por el perfil hemodinámico inicial del paciente. Los pacientes que sobrevivieron más de cinco años en nuestro estudio tuvieron menor PAP, menor RP, y menor presión diastólica final del VD así como un mejor índice cardíaco en el cateterismo inicial que aquellos que han fallecido (Cuadro 4). Nuevamente, por lo tanto, nuestro estudio brinda soporte al perfil hemodinámico inicial del paciente como determinante fundamental del pronóstico en HAP-P. Esta asociación entre sobrevida y perfil hemodinámico, particularmente el relacionado con la función ventricular derecha, ha sido establecida en otros estudios recientes.^{1,10,33,35} De hecho, en el estudio de los INS de los Estados Unidos el pronóstico de los pacientes pudo ser establecido en base a tres variables hemodinámicas: la presión pulmonar médica, la presión auricular derecha y el índice cardíaco.¹⁷

Aunque ahora parece clara la importancia del perfil hemodinámico en el pronóstico del paciente con HAP-P, una pregunta importante que surge y para la cual no existe una respuesta satisfactoria es en sí el perfil hemodinámico inicial refleja una diferente forma de la enfermedad o sólo un diferente estadio de la misma enfermedad. Nosotros consideramos que este perfil hemodinámico no refleja solamente un diferente estadio de la enfermedad y lo creemos así, basados en tres observaciones importantes: 1) en el presente, y en otros estudios,^{10,11,17} el tiempo que transcurre entre la aparición de síntomas iniciales y el diagnóstico ha sido muy variable y al igual que en este estudio no se ha encontrado correlación entre este periodo de tiempo y el grado de compromiso hemodinámico al diagnóstico; 2) por la naturaleza del presente estudio hemos tenido la oportunidad de seguir la evolución clínica y hemodinámica de algunos pacientes durante 10 o más años. Durante este tiempo los pacientes no han mostrado evidencia significativa de deterioro a 10 años en un periodo lo suficientemente prolongado para ver los diferentes estadios de una enfermedad como la HAP-P para la cual se había establecido un curso de deterioro progresivo y pronóstico fatal a corto plazo; 3) hemos previamente investigado si los niños con HAP-P en nuestro estudio tendrían un mejor pronóstico como resultado de haberlos detectado en una etapa más temprana y

la respuesta fue que la sobrevida en este subgrupo de niños es prácticamente la misma que en los adultos.³⁷

Parece entonces que en HAP-P existe un grupo significativo de pacientes en los cuales la enfermedad sigue un curso diferente y más benigno. Es posible especular que probablemente estos enfermos tuvieron un daño inicial a su circulación pulmonar y que por alguna razón, todavía desconocida, el daño a la circulación se detuvo (bien sea por el tipo o dosis del agresor y la susceptibilidad individual o bien por que la exposición al estímulo agresor haya sido retirado). Estos enfermos permanecerían, por muchos años, con sólo un grado moderado de daño y de involucro hemodinámico que les permitiera tener un mejor pronóstico.

Los resultados del presente estudio permiten concluir que la HAP-P es efectivamente una enfermedad con muy mal pronóstico a corto plazo en la mayoría de los pacientes. Existe también dentro de esta enfermedad un grupo de pacientes que, por alguna razón todavía no conocida, tienen un mejor pronóstico. Las variables hemodinámicas obtenidas en el cateterismo inicial y quizá el tipo de respuesta al reto agudo con un vasodilatador son de la mayor importancia como determinantes de este pronóstico en los pacientes con HAP-P.

Referencias

1. Rich S. Primary Pulmonary Hypertension. *Prog Cardiovasc Dis* 1988; 31: 205-238.
2. Newman JH, Ross JC. Primary Pulmonary Hypertension: A look at the future. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 551-5.
3. Rich S, Brundage BH. Pulmonary Hypertension: A cellular basis for understanding the pathophysiology and treatment. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 545-50.
4. Loscalzo J. Endothelial Dysfunction in Pulmonary Hypertension. *N Engl J Med* 1992; 237: 117-119.
5. Wagenvoort CA, Wagenvoort N. Primary Pulmonary Hypertension: A pathologic study of the lung in 156 clinically diagnosed cases. *Circulation* 1970; 42: 1163-1184.
6. World Health Organization: Primary Pulmonary Hypertension, Hatano S and Strasser T (eds). Geneva, World Health Organization, 1975, pp 7-45.
7. Bjornsson J and Edwards WD. Primary Pulmonary Hypertension: A histopathologic study of 80 cases. *Mayo Clin Proc* 1985; 60: 16-25.
8. Wagenvoort CA: Lung biopsy specimens in the evaluation of pulmonary vascular disease. *Chest* 1980; 77: 614-625.
9. Fuster V, Steele PM, Edwards WD, Gersh BJ, Mc Goon MD and Frye R. Primary Pulmonary Hypertension: Natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 1984; 70: 580-7.
10. Hughes JD and Rubin LJ. Primary Pulmonary Hypertension. An analysis of 28 cases and a review of the literature. *Medicine* 1986; 65: 56.
11. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et al. Primary Pulmonary Hypertension: A National Prospective Study. *Ann Int Med* 1987; 107: 216-23.
12. Rich S, Kaufmann E, and Levy PS. The effect of High Doses of Calcium-Channel Blockers on Survival in Primary Pulmonary Hypertension. *N Engl J Med* 1992; 327: 76-81.
13. Weir EK, Rubin LJ, Ayres SM, et al. The Acute Administration of Vasodilators in Primary Pulmonary Hypertension: Experience from the National Institute of Health Registry on Primary Pulmonary Hypertension. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 1663.

14. Long WA, Rubin LJ. Prostacyclin and PGE 1 Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 773-6.
15. Glanville AR, Burke CM, Theodore J, Robin ED. Primary Pulmonary Hypertension: Length of Survival in Patients Referred for Heart-Lung Transplantation. *Chest* 1987; 91: 675-81.
16. Levine SM, Gibbons WJ, Bryan CL, et al. Single Lung Transplantation for Primary Pulmonary Hypertension. *Chest* 1990; 98: 1107-15.
17. D'Alonso 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.
18. Charters AD, Baker W de C. Primary Pulmonary Hypertension of Unusually Long Duration. *Br Heart J* 1970; 32: 130-3.
19. Trell E. Benign, Idiopathic Pulmonary Hypertension ?. Two further cases of unusually long duration. *Acta Med Scand* 1973; 193: 137-43.
20. Bourdillon PD, Oakley CM. Regression of Primary Pulmonary Hypertension. *Br Heart J* 1976; 38: 264-70.
21. Fujii A, Rabinovitch M, Matthews EC. A Case of Spontaneous Resolution of Idiopathic Pulmonary Hypertension. *Br Heart J* 1981; 46:574.
22. Lupi-Herrera E, Sandoval J, Seoane M, et al. The Role of Hydralazine Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension of Unknown Cause. *Circulation* 1982; 65: 645-650.
23. Lupi HE, Bialostozky D, Sobrino A. The Role of Isoproterenol in Pulmonary Artery Hypertension of Unknown Etiology (Primary). Short and Long-term Evaluation. *Chest* 1981; 79: 292-6.
24. Seoane M, Verdejo J, Sandoval J, Lupi-Herrera E. Efecto de la Nifedipina en Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. *Arch Inst Cardiol Mex* 1986; 56: 109.
25. Rich S, Pietra GG, Kieras K, et al. Primary Pulmonary Hypertension: Radiographic and Scintigraphic Patterns of Hystologic Subtypes. *Ann Intern Med* 1986; 105: 499-502.
26. Lee E. *Statistical Methods for Survival Analysis*. California: Life-time Learning Publication;1980.
27. Lupi HE, Dumont C, Tejada V, Horowitz S, and Galland F. A Radiologic Index of Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest* 1975; 68: 28-31.
28. Kanemoto N, Furuya H, Etou T, et al. Chest Roentgenograms in Primary Arterial Hypertension. *Chest* 1979; 76: 45-49.
29. Zuckerman RM, Rodriguez MI, Sodi-Pallares D, Bisteni A. Electrocardiography of Acute Cor Pulmonale. *Am Heart J* 1950; 40: 805.
30. Martínez-Guerra ML, Fernández BP, Balvanera A. Valores normales de algunas medidas de la función respiratoria en la ciudad de México. *Prensa Med Mex* 1973; 38: 1-5.
31. Sniderman AD, Fitchett DH. Vasodilators and Pulmonary Arterial Hypertension: The paradox of therapeutic success and clinical failure. *Int J Cardiol* 1988; 20: 173-181.
32. Rich S, Martínez J, Lam W, Levy PS, and Rosen KM. Reassessment of the Effects of Vasodilator Drug in Primary Pulmonary Hypertension. *Am Heart J* 1983; 105: 119-127.
33. Kanemoto N. Natural History of Pulmonary Hemodynamics in Primary Pulmonary Hypertension. *Am Heart J* 1987; 114: 407-413.
34. Kanemoto N, Sasamoto H. Pulmonary Hemodynamics in Primary Pulmonary Hypertension. *Jap Heart J* 1979; 20: 395-405.
35. Rich S, Levy PS. Characteristics of Surviving and non-Surviving Patients in Primary Pulmonary Hypertension. *Am J Med* 1984; 76: 573-8.
36. Beltrán GME, Sandoval J, Seoane M, Lupi HE. Diez años de experiencia con el uso de vasodilatadores en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar primaria. *Arch Inst Cardiol Mex* 1988; 58: 281.
37. Gómez A, Cueto G, Martínez-Guerra ML, Sandoval J. Hipertensión arterial primaria en niños. *Arch Inst Cardiol Mex* 1991; 61:42.