

Diez años de experiencia de un centro de referencia en hipertensión arterial pulmonar en Uruguay

Ana I. Gruss*, Gabriela Pascal†, Cecilia Chao*, Barbara Janssen‡, Camila Bedó§, Juan P. Salisbury¶, Pedro Trujillo‡, Pablo Curbelo*, Juan C. Grignola§

Resumen

Introducción: la hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una condición clínica que conduce al fallo ventricular derecho y la muerte. Se caracterizó la epidemiología de pacientes con HAP en un centro de referencia de Uruguay.

Métodos: se incluyeron 52 pacientes adultos con diagnóstico invasivo de HAP (enero 2006-diciembre 2016). Se estimó el riesgo mediante un modelo de cuatro variables (clase funcional [CF], distancia recorrida de 6 minutos [DR6M], presión auricular derecha e índice cardíaco). Se le asignó un valor de 1, 2 y 3 (bajo, intermedio y alto riesgo, respectivamente) a cada variable (European Society of Cardiology y European Respiratory Society 2015). Se categorizó el riesgo mediante el redondeo del promedio de la suma de los valores asignados para cada variable al valor entero más cercano.

Resultados: edad 46 ± 2 años, 85% femenino. Predominaron la HAP idiopática, HAP asociada a cardiopatía congénita (HAP-CPC) e HAP asociada a enfermedades del tejido conectivo (HAP-ETC). Los pacientes con HAP-CPC presentaron la mayor DR6M y la menor proporción de CF III/IV ($p < 0,05$). La sobrevida fue menor en HAP-ETC ($p = 0,069$). La mortalidad al año observada fue de 0%, 6% y 20% para pacientes con bajo ($n=17$), intermedio ($n=28$) y alto ($n=7$) riesgo, respectivamente, independientemente de la edad, sexo y subgrupo de HAP. El 51% de los pacientes con riesgo intermedio y alto recibieron tratamiento combinado.

Conclusiones: se analizaron las características y sobrevida de pacientes con HAP de un centro de referencia uruguayo. El modelo de riesgo permitió discriminar la mortalidad de los pacientes. El 51% de los pacientes con riesgo intermedio y alto recibieron tratamiento combinado.

Palabras clave: Hipertensión pulmonar
Medición de riesgo
Evaluación de procesos y resultados

Key words: Hypertension, pulmonary
Risk assessment
Outcome and process assessment

* Cátedra de Neumología. Facultad de Medicina. Unidad de Hipertensión Pulmonar. Hospital Maciel. Montevideo, Uruguay.

† Servicio de Cardiología y Unidad de Hipertensión Pulmonar. Hospital Maciel. Montevideo, Uruguay.

‡ Unidad de Hipertensión Pulmonar. Hospital Maciel. Montevideo, Uruguay.

§ Depto. de Fisiopatología. Facultad de Medicina. Hospital de Clínicas. Unidad de Hipertensión Pulmonar. Hospital Maciel. Montevideo, Uruguay.

¶ Hospital de Salto. ASSE. Unidad de Hipertensión Pulmonar. Hospital Maciel. Montevideo, Uruguay.

Correspondencia: Juan C. Grignola. Depto. de Fisiopatología, Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina, Universidad de la República. Avda. Italia 2870, CP 11300. Montevideo, Uruguay. Correo electrónico: jgrig@fmed.edu.uy

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés relacionado directa o indirectamente con los contenidos del manuscrito.

El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Maciel.

Recibido: 9/2/19

Aprobado 29/4/19

Introducción

La hipertensión pulmonar (HP) es una condición fisiopatológica definida por el aumento de la presión arterial pulmonar media (PAPm ≥ 25 mmHg) medida por cateterismo cardíaco derecho (CCD) en reposo, cuya evolución natural conduce al fallo ventricular derecho y la muerte. No es una enfermedad en sí misma, sino una condición hemodinámica que comparten múltiples etiologías⁽¹⁾. El aumento aislado de la PAPm no permite caracterizar la condición clínica ni el proceso patológico por sí mismo, ya que puede responder a diferentes causas con diferente manejo y pronóstico. Entre las causas que pueden generar HP se incluyen el aumento de la resistencia vascular pulmonar (RVP), el aumento del gasto cardíaco (GC), el aumento de la presión arterial de oclusión pulmonar (PAOP), la presencia de cortocircuito cardíaco izquierda-derecha y la hiperviscosidad⁽²⁾. El grupo 1 o hipertensión arterial pulmonar (HAP) corresponde hemodinámicamente a una HP precapilar (PAOP ≤ 15 mmHg y RVP ≥ 3 unidades Wood) en ausencia de causa respiratoria y enfermedad tromboembólica crónica⁽³⁾. La presencia de un aumento de la RVP para el diagnóstico de HAP permite definir el aumento de la PAPm secundario a la presencia de vasculopatía arterial pulmonar que involucra la remodelación de la vasculatura arterial pulmonar dada por la hipertrofia de la capa media, proliferación y fibrosis de la capa íntima y engrosamiento de la adventicia, así como la trombosis in situ⁽⁴⁾.

En enfermedades de baja prevalencia como la HAP, contar con registros aporta información valiosa sobre las características epidemiológicas, pronóstico y manejo terapéutico de la enfermedad⁽⁵⁾. Los principales registros de HP provenientes de países desarrollados revelan que la incidencia y prevalencia de HAP varía entre 2,0 y 7,6/millón de habitantes y entre 10 y 26/millón de habitantes, respectivamente^(5,6), con un cambio en el fenotipo de la HAP respecto al primer registro histórico dado por una mayor edad media al momento del diagnóstico pero manteniendo un predominio de la HAP idiopática (HAPi)^(3,7,8). En la era previa a los fármacos vasodilatadores pulmonares específicos, la sobrevida al año y a los tres años era de 68% y 48%, respectivamente. Con el advenimiento de las drogas específicas, la sobrevida aumentó a cifras de 90%-97% y 70%-89% al año y tres años de seguimiento, respectivamente^(3,7,8).

Existen escasos datos epidemiológicos de pacientes con HAP en América Latina⁽⁹⁾. Hasta el momento, no existen estudios epidemiológicos nacionales de pacientes con HAP. En Uruguay, en el Hospital Maciel, funciona desde el 2006 un centro especializado en el manejo de la HP. Son referidos a este centro pacientes de todo el país, provenientes de instituciones tanto públicas co-

mo privadas. El objetivo del trabajo fue describir la epidemiología, severidad, pronóstico y tratamiento de los pacientes con HAP de la unidad de HP del Hospital Maciel de Montevideo.

Material y método

Se realizó un estudio observacional y retrospectivo de pacientes adultos con HAP en seguimiento en la unidad de HP del Hospital Maciel de Montevideo en el período comprendido entre el 1° de enero de 2006 y el 31 de diciembre de 2016. El protocolo de estudio y la recopilación de datos fue revisado y aprobado por el Comité de Bioética del Hospital Maciel, que eximió la necesidad del consentimiento informado.

El diagnóstico de HAP se hizo mediante un CCD en todos los casos y realizado por el mismo operador (PT) en el 90% de los individuos⁽¹⁾. Se incluyeron en forma consecutiva todos los pacientes mayores de 18 años registrados con diagnóstico reciente de HAP (según la clasificación Niza de 2013) con ficha de ingreso completa y al menos una consulta posterior de seguimiento (casos incidentes)⁽¹⁰⁾. Los pacientes fueron estudiados mediante la distancia recorrida en 6 minutos (DR6M), ecocardiograma Doppler, centellograma ventilación-perfusión, estudio de la función pulmonar y exámenes de sangre (hemograma, ionograma, función renal, hepatograma, parámetros de colagenopatía, estudio de la coagulación, serología para VIH y hepatitis B y C, y perfil tiroideo). El algoritmo diagnóstico empleado permitió excluir los pacientes con HP del grupo 2, 3, 4 y 5^(4,11). Se realizó el test de vasoreactividad pulmonar durante el CCD mediante óxido nítrico o iloprost inhalado y se definió como respuesta positiva cuando se produjo una disminución de la PAPm ≥ 10 mmHg, alcanzando un valor absoluto final ≤ 40 mmHg, sin reducción del índice cardíaco (IC)⁽¹²⁾.

A partir de los valores obtenidos en el CCD, se estimó la RVP ($[PAPm - PAOP]/GC$), la complacencia arterial pulmonar ($Cp = \text{volumen sistólico}/PAP \text{ pulsátil}$) y el índice de trabajo sistólico del VD ($ITSVD = [PAPm - PAD] \times \text{volumen sistólico indexado} \times 0,0136$), donde PAD es la presión auricular derecha.

Se estimó el riesgo global en el momento del diagnóstico mediante un modelo de cuatro variables (CF de la Organización Mundial de la Salud, DR6M, PAD, IC)⁽¹³⁾. El motivo de seleccionar estas cuatro variables fue que estaban disponibles en todos los pacientes reclutados, habiendo demostrado previamente precisión en predecir la sobrevida libre de trasplante pulmonar en HAP⁽¹⁴⁾. Se le asignó un valor de 1 (bajo riesgo), 2 (riesgo intermedio) o 3 (riesgo alto) a cada variable considerada en el modelo según las guías ESC/ERS de 2015⁽¹⁾

Tabla 1. Variables y puntos de corte empleados para la estratificación del riesgo global⁽¹⁾.

	Bajo riesgo	Riesgo intermedio	Riesgo alto
Clase funcional OMS	I/II	III	IV
Distancia recorrida en 6 minutos, metros	> 440	165-440	< 165
Presión auricular derecha, mmHg	< 8	8-14	> 14
Índice cardíaco, L/min/m ²	≥ 2,5	2,0-2,4	< 2,0

OMS: Organización Mundial de la Salud.

(tabla 1). El riesgo global individual de los pacientes resultó del promedio de la suma de los valores asignados para cada variable, redondeado el valor obtenido al valor entero más cercano del promedio mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Riesgo global} = \frac{\text{valor criterio1} + \text{valor criterio2} + \text{valor criterio3} + \text{valor criterio4}}{4}$$

De esta manera se categorizó a los pacientes en bajo riesgo (1 a 1,4), riesgo intermedio (1,5 a 2,4) y alto riesgo (2,5 a 3)⁽¹³⁾. Se comparó la mortalidad obtenida mediante el riesgo global inicial estimado con la mortalidad esperada al año de seguimiento⁽¹⁾.

Se analizó la proporción de pacientes que recibió tratamiento específico en forma de monoterapia y terapia combinada.

Análisis estadístico

Las variables cualitativas fueron expresadas a través de proporciones y comparadas por medio de la prueba de χ^2 o exacta de Fischer, según correspondiera. Las variables continuas se expresaron mediante la media \pm error estándar, o mediana e intervalo intercuartilo 25-75 y fueron evaluadas a través de la prueba de t o Wilcoxon, según su distribución. Se analizaron las diferencias entre los subgrupos más prevalentes mediante ANOVA seguido por el test de Bonferroni. Se obtuvo la función de supervivencia global con el método de Kaplan-Meier a los 12, 36 y 60 meses (1, 3 y 5 años) y se compararon las curvas de supervivencia de los subgrupos más prevalentes y de las categorías de riesgo global por la prueba Log-Rank (Cox-Mantel)⁽¹⁵⁾. Se tomó como tiempo 0 la fecha del CCD, momento en que se realizó el diagnóstico de HAP. Se tomó como significativo un valor $p < 0,05$. El análisis estadístico se llevó a cabo mediante SPSS versión 20.

Resultados

De los 112 pacientes valorados en la unidad de HP del Hospital Maciel en el período 2006-2016 se incluyeron

para el análisis 52 pacientes con HAP, siendo 85% de sexo femenino con una edad media de 46 ± 2 años. No fueron incluidos 13 pacientes pertenecientes al grupo 1 por ausencia de seguimiento o por no contar con CCD y 47 pacientes por no pertenecer al grupo 1 (12 HP del grupo 2, 14 HP del grupo 3, 19 HP del grupo 4 y 2 HP del grupo 5).

La incidencia (2016) y prevalencia de la HAP estimadas fueron de 2,31/millón de habitantes y 15,1/millón de habitantes, respectivamente; 36 pacientes (63%) procedieron de Montevideo (un tercio del sector privado y dos tercios del sector público), en tanto que 16 pacientes (37%) procedieron del resto del país (25% del sector privado y 75% del sector público).

Los subgrupos más prevalentes fueron la HAPi ($n = 17$, 32%), la HAP asociada a cardiopatía congénita (HAP-CPC) ($n = 18$, 34%) y la HAP asociada a enfermedades del tejido conectivo (HAP-ETC) ($n = 13$, 26%). De los 18 pacientes con HAP-CPC, desde el punto de vista anatómico, 17 presentaron defectos simples (13 comunicaciones interauriculares [CIA], tres comunicaciones interventriculares [CIV] y un ducto arterial permeable) y un defecto complejo (transposición de los grandes vasos + CIV) y desde el punto de vista clínico cuatro pacientes presentaron HP residual posoperatoria (tres CIA tipo *ostium secundum* y una CIA tipo seno venoso) y 14 se presentaron con síndrome de Eisenmenger (nueve correspondieron a shunt pretricuspidé y cinco correspondieron a shunt posttricuspidé). Además hubo dos pacientes con HAP portopulmonar, un caso de HAP asociada a anorexígenos y un caso con enfermedad veno-oclusiva pulmonar (EVOP).

En la tabla 2 se resumen los parámetros demográficos, clínicos, ecocardiográficos y hemodinámicos de la población y de los subgrupos de HAP más prevalentes. Los pacientes con HAPi fueron significativamente más jóvenes que los pacientes con HAP-CPC y HAP-ETC, sin diferencias significativas en cuanto al sexo. Los pacientes con HAP-ETC tuvieron una superficie corporal e índice de masa corporal significativamente menor que los pacientes con HAPi y HAP-CPC. El 58% de los pacientes se presentaron en CF III/IV al momento del diagnóstico, siendo significativamente mayor en HAPi (70%) y HAP-ETC (69%) respecto a los pacientes con HAP-CPC (39%). Ello se correlacionó con un perfil hemodinámico más preservado de este grupo dado por un mayor IC, ITSVD y Cp y una menor RVP ($p < 0,05$). En lo funcional si bien la DR6M fue mayor, no alcanzó significación estadística.

La figura 1 ilustra que a peor CF, menor DR6M y peor perfil hemodinámico en la población global (solo la CF y la RVP alcanzaron significación estadística).

Tabla 2. Datos demográficos, clínicos, ecocardiográficos y hemodinámicos globales y de los subgrupos más prevalentes.

	Todos (n=52)	HAPi (n=17)	HAP-CPC (n=18)	HAP-ETC (n=13)
Edad, años	42 ± 2,1	37 ± 2,8	45 ± 2,7*	49 ± 5,3*
Sexo, M/F	8/44	2/15	4/13	2/11
IMC, kg/m ²	27 ± 2	29 ± 2	29 ± 4#	23 ± 1*
SC, m ²	1,7 ± 0,07	1,75 ± 0,05	1,76 ± 0,09#	1,58 ± 0,05*
CF III-IV, n (%)	30 (58)	12 (70)	7 (39)*#	9 (69)
DR6M, metros	430 ± 30	406 ± 38	534 ± 67	409 ± 62
<i>Ecocardiografía</i>				
PAPs, mmHg	78 ± 6	77 ± 5	76 ± 5	80 ± 6
Diámetro VD, mm (n=30)	39 ± 4	41 ± 3	38 ± 4	43 ± 5
ESPAT, mm (n=26)	16 ± 2	15 ± 2	17 ± 1	15 ± 2
Derrame pericárdico, %	21	8	12	36
<i>Hemodinamia</i>				
PAD, mmHg	9,7 ± 1,3	9,6 ± 1,6	10,1 ± 1,3	9,5 ± 1,1
PAPm, mmHg	53 ± 3	57 ± 2	55 ± 5	48 ± 4
IC, L/min/m ²	2,4 ± 0,2	2,1 ± 0,2	2,8 ± 0,2*#	2,1 ± 0,2
Fc, lat/min	83 ± 3	84 ± 4	81 ± 3	84 ± 3
PAOP, mmHg	9,8 ± 0,8	9,6 ± 0,8	10,0 ± 0,9	9,5 ± 0,9
RVP, uW	13,2 ± 2,0	15,2 ± 1,7	10 ± 1,7	15 ± 2,5
Cp, mL/mmHg	1,3 ± 0,2	0,9 ± 0,1	1,8 ± 0,3*	1,1 ± 0,2
ITSVD, g.min/lat/m ²	16,9 ± 2,3	15,9 ± 1,7	22,9 ± 4,5#	13,8 ± 1,4

Datos: media ± DE. CF: clase funcional (NYHA/WHO); Cp: complacencia pulmonar; DR6M: distancia recorrida en 6 minutos; ESPAT: excursión sistólica del plano del anillo tricuspídeo; Fc: frecuencia cardíaca; HAPi: hipertensión arterial pulmonar idiopática; HAP-CPC: hipertensión arterial pulmonar asociada a cardiopatía congénita; HAP-ETC: hipertensión arterial pulmonar asociada a enfermedad del tejido conectivo; IC: índice cardíaco; IMC: índice de masa corporal; ITSVD: índice de trabajo sistólico del ventrículo derecho; M/F: masculino/femenino; PAD: presión auricular derecha; PAOP: presión arterial de oclusión pulmonar; PAPm y PAPs: presión arterial pulmonar media y sistólica, respectivamente; RVP: resistencia vascular pulmonar; SC: superficie corporal; VD: ventrículo derecho. *p<0,05 vs HAPi; #p<0,05 vs HAP-ETC.

La tasa de supervivencia de la población global luego del diagnóstico fue de 94%, 89% y 52% a uno, tres y cinco años, respectivamente, con una mediana de cinco años (figura 2 A y B). Considerando los tres subgrupos más prevalentes, el pronóstico de los pacientes con HAP-ETC fue peor que para los pacientes con HAPi y HAP-CPC, aunque no alcanzó significación estadística (p=0,069, figura 2 C y D).

La figura 3 muestra las curvas de supervivencia según el perfil de riesgo global estimado de los pacientes. La

mortalidad observada al año fue de 0%, 6% y 20% para los pacientes con riesgo bajo (n=17), riesgo intermedio (n=28) y alto riesgo (n=7), respectivamente (p <0,05). No hubo diferencias significativas de edad, sexo y subgrupo prevalente de HAP entre los tres perfiles de riesgo. De las diez muertes ocurridas durante el período de seguimiento, cuatro de ellas correspondieron a pacientes con HAP-ETC (31%), tres HAPi (18%), dos HAP-CPC con síndrome de Eisenmenger (11%) (un shunt peritricuspídeo y un shunt posttricuspidé) y un

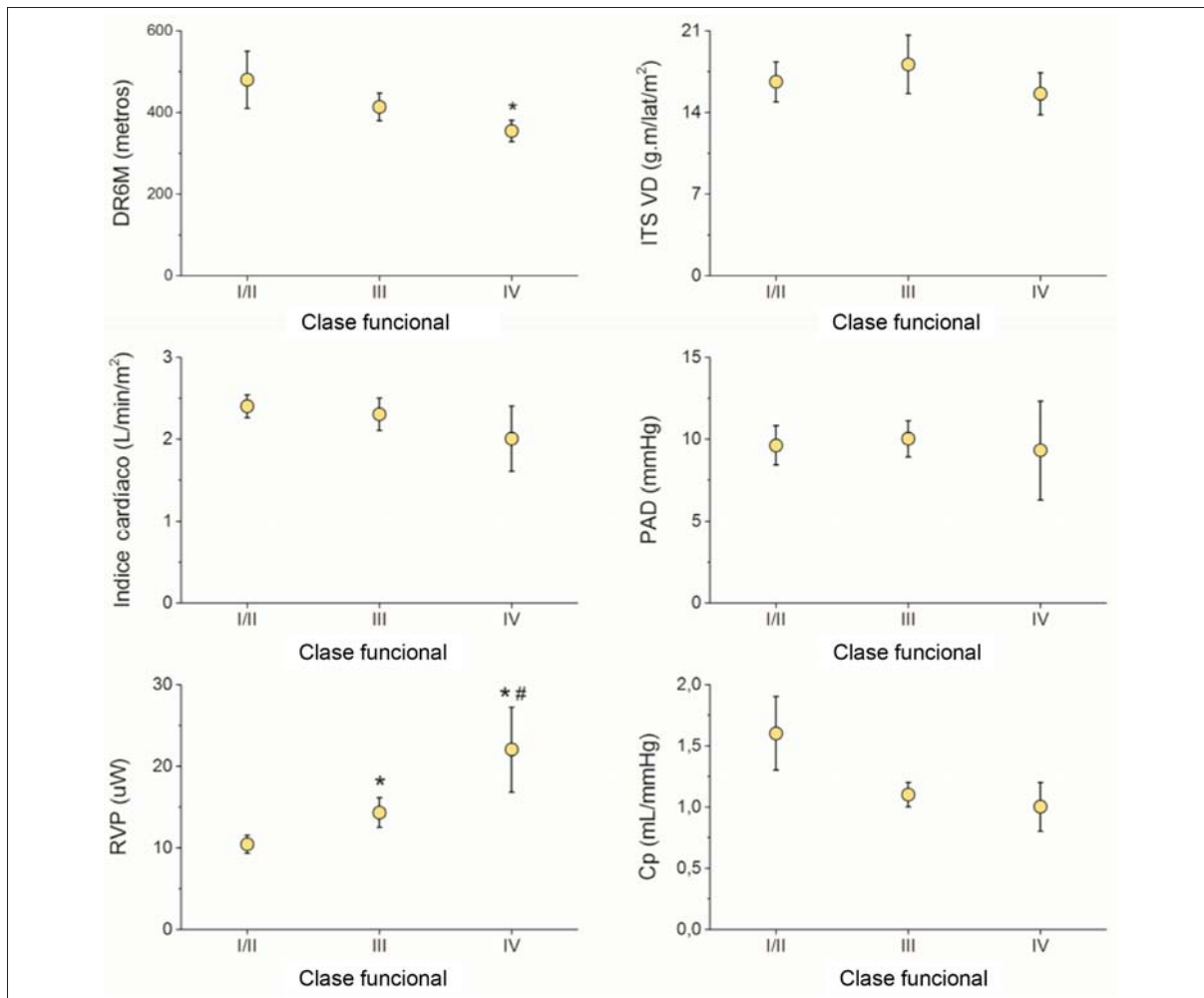


Figura 1. Parámetros funcionales y hemodinámicos según la clase funcional. Cp: complacencia arterial pulmonar; DR6M: distancia recorrida en 6 minutos; ITS VD: índice de trabajo sistólico del ventrículo derecho; PAD: presión auricular derecha; RVP: resistencia vascular pulmonar; uW: unidades Wood. * $p < 0,05$ versus CF I/II, # $p < 0,05$ versus CF III.

HAP portopulmonar (50%), a su vez, 40% ocurrieron en pacientes de alto riesgo ($p < 0,05$). De los 52 pacientes enrolados, 18 fueron incluidos en los primeros cinco años (hasta diciembre de 2011) y 34 en la segunda mitad del registro. La mortalidad en el primer período fue de 50% (9/18 pacientes) en comparación con el 3% (1/34 pacientes) del segundo período ($p < 0,05$) sin encontrar diferencias en la proporción de los perfiles de riesgo, sexo, edad ni subgrupos de HAP. Sin embargo, y paradójicamente, 67% (12/18) versus 32% (11/34) de los pacientes recibieron tratamiento combinado secuencial en el primer período ($p < 0,05$).

En cuanto al tratamiento vasodilatador específico, el 100% recibió sildenafil, 35% ($n=18$) bosentan y 23% ($n=12$) iloprost inhalado. Todos los pacientes iniciaron tratamiento con monoterapia con sildenafil y a partir de

2009 se empleó la estrategia combinada secuencial, lo que determinó que 44% de los pacientes ($n=23$) recibiera tratamiento combinado con dos fármacos ($n=17$, predominando la combinación sildenafil+bosentan, $n=11$) o tres fármacos (sildenafil, bosentan e iloprost) ($n=6$). La necesidad de terapia combinada fue establecida teniendo en cuenta los síntomas, la CF y la DR6M realizados en el seguimiento⁽¹⁶⁾. El 10% (3/29) de los pacientes que recibieron monoterapia en comparación con el 30% (7/23) de los que recibieron tratamiento combinado fallecieron ($p = 0,068$). A su vez, solo 23% (4/17) de los pacientes con perfil de riesgo bajo recibieron tratamiento combinado en comparación con 51% (18/35) de los pacientes con riesgo intermedio y alto ($p < 0,05$).

Entre los pacientes con HAPi y HAP inducida por fármacos o toxinas, tres (16%) tuvieron una respuesta

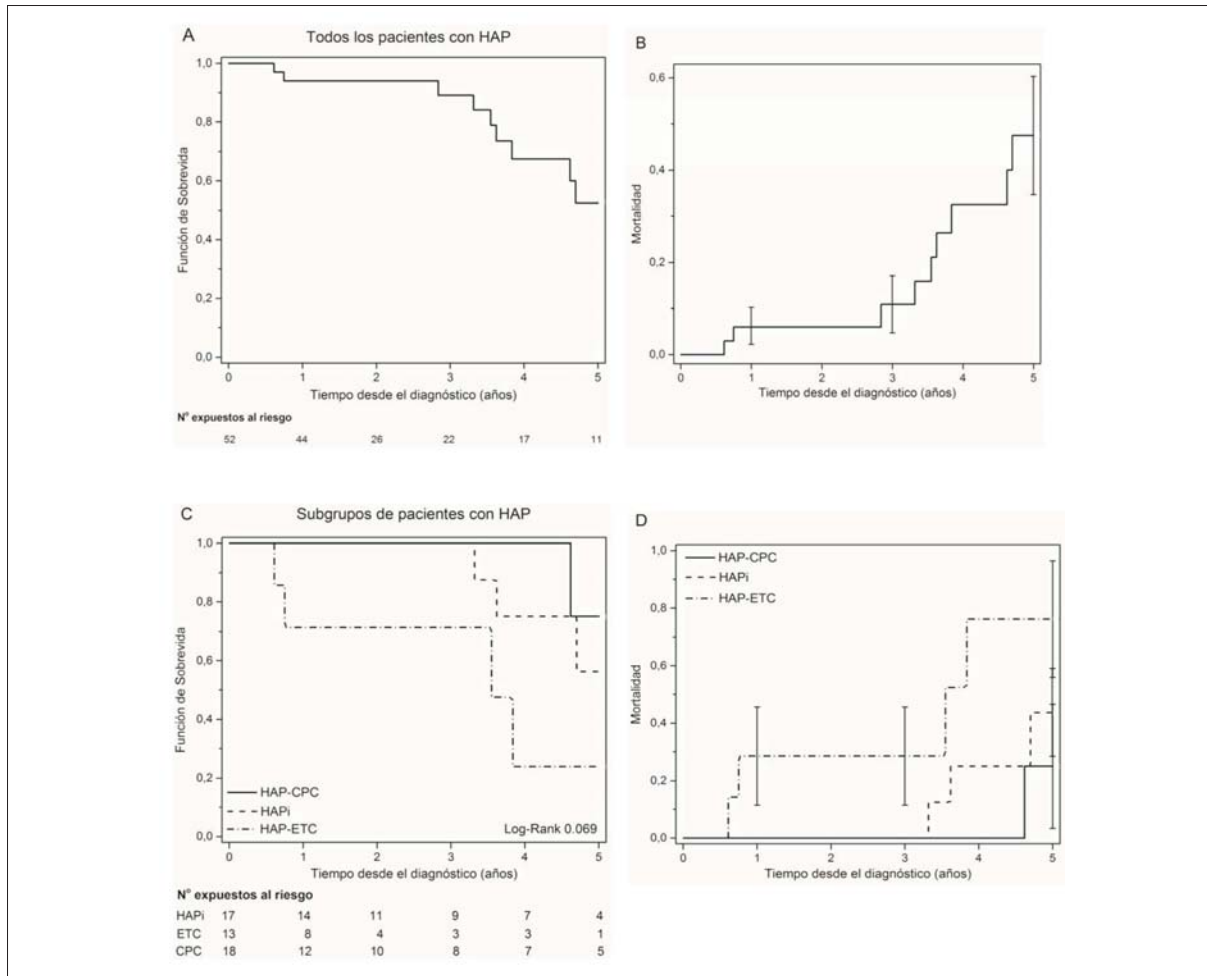


Figura 2. A y B: función de supervivencia y mortalidad de toda la población con HAP; C y D: función de supervivencia y mortalidad de los subgrupos más frecuentes. HAPi (hipertensión arterial pulmonar idiopática); HAP-ETC (HAP asociada a enfermedad del tejido conectivo); HAP-CPC (HAP asociada a cardiopatía congénita).

vasorreactiva positiva y recibieron tratamiento con calcioantagonistas a altas dosis. Estos pacientes correspondieron al segundo período de la cohorte.

Tres pacientes ingresaron a lista de trasplante pulmonar, un paciente fue trasplantado posterior al cierre del estudio y está vivo, otro falleció estando en lista por falla ventricular derecha refractaria y un tercero se excluyó de lista por diagnóstico de neoplasia maligna en la evolución.

La tasa de recateterización cardíaca derecha fue de tan solo 8% (n=4) en pacientes que se mantuvieron con riesgo intermedio y alto a pesar del tratamiento combinado y que fallecieron.

Discusión

El presente trabajo representa el primer estudio de pacientes con diagnóstico invasivo de HAP en Uruguay. Ello permitió estimar y conocer las características clíni-

cas, funcionales, hemodinámicas y terapéuticas, así como el pronóstico de la HAP en Uruguay.

El predominio del sexo femenino y la edad promedio de los pacientes son similares a datos de estudios publicados de Latinoamérica y de países en desarrollo asiáticos^(9,17). Al igual que en Brasil, la edad promedio de los pacientes con HAPi fue significativamente menor⁽¹⁰⁾. Sin embargo, los registros contemporáneos de países desarrollados muestran un cambio de fenotipo con pacientes más añosos y con más comorbilidades⁽¹⁸⁾. Al igual que en el mundo en desarrollo, observamos un alto porcentaje de HAP-CPC, lo cual podría ser prevenible si se hiciera detección precoz y se accediera a cirugía cardíaca correctiva de la CPC. La alta proporción de pacientes en CF III/IV expresa un diagnóstico tardío de la enfermedad, observándose una correlación con la DR6M. Dicha proporción fue similar al registro brasileño, aunque menor que los registros de países desarrolla-

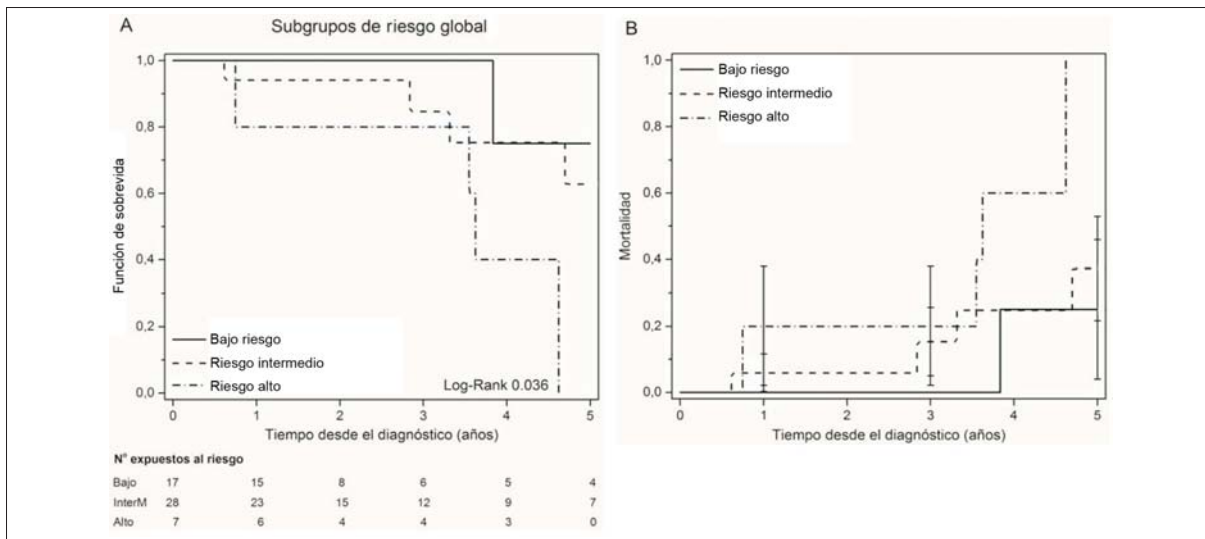


Figura 3. A y B: función de supervivencia y mortalidad de toda la población según el riesgo global estimado.

dos y de estudios de otros países de Latinoamérica^(9,19,20). El análisis de los subgrupos de HAP confirmó la menor tasa de supervivencia de los pacientes con HAP-ETC, aunque sin alcanzar significación estadística. En cuanto a los pacientes con HAP-CPC, presentaron un perfil hemodinámico significativamente más preservado, con una mayor supervivencia (aunque sin alcanzar significación estadística). Si bien hubo un predominio de pacientes con síndrome de Eisenmenger por defectos simples, la mayoría de estos correspondían a shunts pretricuspidales^(21,22). Las dos muertes con HAP-CPC ocurrieron en pacientes con CIV subaórtica y CIA tipo seno venoso, con un riesgo global intermedio y alto, y pertenecientes al primer periodo de reclutamiento (por lo que recibieron tratamiento combinado en forma tardía).

La estratificación de riesgo de los pacientes con HAP es esencial para determinar el pronóstico, seleccionar la estrategia terapéutica, monitorizar la respuesta al tratamiento o la progresión de la enfermedad y optimizar el momento de realizar ciertas intervenciones, por ejemplo, el trasplante pulmonar⁽²³⁾. Múltiples variables basales y de seguimiento han sido empleadas en forma combinada mediante fórmulas y ecuaciones para predecir el pronóstico en los pacientes con HAP, entre las que se destaca la tabla de estimación del riesgo de las guías ESC/ERS 2015^(1,23). Muy recientemente, el análisis de los registros sueco (SPAHR) y europeo (COMPERA), mediante el método del puntaje promedio de las variables consideradas, y el análisis del registro francés, mediante el método focalizado en el número de criterios de bajo riesgo presentes, validaron la tabla de estimación de riesgo de las guías ESC/ERS 2015^(13,14,24). Aplicando esta estrategia

multidimensional, el modelo empleado en el presente estudio incluyó las tres dimensiones fundamentales para estimar el riesgo en pacientes con HAP: la dimensión clínica o sintomática, la dimensión que cuantifica la capacidad funcional y la dimensión que valora la función del VD⁽²³⁾. Al igual que en el estudio del registro francés, se incluyeron dos variables no invasivas de capacidad funcional (subjetivo o severidad sintomática: CF OMS y objetivo: DR6M) y dos variables invasivas de función ventricular derecha (PAD e IC)⁽¹⁴⁾. El modelo permitió discriminar el pronóstico confirmando que cuanto mayor riesgo estimado inicial, peor pronóstico ($p < 0,05$). La ausencia de diferencias de edad, sexo y subgrupo etiológico de la HAP (factores no modificables) entre los perfiles de riesgo estimados permite descartar un efecto significativo en la estratificación de riesgo⁽²⁵⁾. La distribución de los perfiles de riesgo en el momento del diagnóstico mostró un predominio de los pacientes con riesgo intermedio, al igual que los registros internacionales. La estimación de la mortalidad al año de los diferentes perfiles de riesgo coincide con la esperada por la estratificación de riesgo de las guías ESC/ERS 2015⁽²⁶⁾ y con los valores publicados del registro europeo y sueco, a pesar de que éstos incluyeron seis y siete de las ocho variables de la tabla de riesgo ESC/ERS 2015, respectivamente^(13,24). Tanto el alto valor promedio de la DR6M, como la mayor proporción de pacientes en bajo riesgo y menor proporción de riesgo intermedio y la mayor tasa de supervivencia al año y tres años obtenidos en nuestro estudio respecto a registros internacionales, podrían explicarse por el alto porcentaje de pacientes HAP-CPC con síndrome de Eisenmenger, así como la juventud del subgrupo de HAPi (solo un paciente tenía más de 65 años).

En cuanto al tratamiento, Uruguay cuenta únicamente con un fármaco por cada una de las tres vías metabólicas implicadas en la patogenia de la HAP⁽¹⁾. Todos los pacientes iniciaron tratamiento con monoterapia con sildenafil debido a que tanto bosentán como iloprost están regulados y financiados por un organismo estatal (el Fondo Nacional de Recursos) desde noviembre de 2009, lo que limita su libre acceso^(27,28). Por esta razón, predomina el uso de inhibidores de la fosfodiesterasa-5 (sildenafil) en comparación con los antagonistas de receptores de la endotelina-1 (bosentán, antagonista no selectivo) y los prostanoides (iloprost inhalado). La paradoja de mayor mortalidad y el mayor empleo de tratamiento combinado (incluido el uso de prostanoides) en la primera mitad del registro (hasta diciembre de 2011) respecto al segundo período podría estar relacionado con el uso tardío de la bi o triterapia en los pacientes del primer período (disponibles desde 2009) en comparación con el segundo período, ya que no tuvieron diferencias en el perfil de riesgo, edad, sexo y subgrupos de HAP. A ello hay que agregar que los tres pacientes con respuesta vasorreactiva positiva, de mejor pronóstico, correspondieron al segundo período. No obstante, analizando la totalidad de la cohorte, los pacientes que recibieron tratamiento combinado secuencial presentaron un riesgo global significativamente peor (riesgo bajo contra riesgo intermedio-alto), lo que se asoció con una mayor mortalidad (si bien no alcanzó significación estadística).

El presente estudio presenta varias limitaciones. Si bien la unidad de HP del Hospital Maciel constituye el único centro de referencia de Uruguay, los datos no surgen de un registro nacional, por lo que los valores estimados de incidencia y prevalencia estarían subestimados. No obstante, los valores estimados estuvieron dentro del rango publicado por registros de países desarrollados^(3,8). Si bien el modelo empleado para estimar el riesgo global no tuvo en cuenta los factores no modificables, la ausencia de diferencias significativas de estos entre los perfiles de riesgo descartaría un efecto significativo en la estratificación de riesgo. No se dosificaron en forma sistemática los péptidos natriuréticos, lo que podría ser útil en la estimación no invasiva del perfil de riesgo en la evolución⁽¹⁴⁾.

Conclusiones

Se presentan por primera vez las características epidemiológicas, demográficas, clínicas, hemodinámicas y terapéuticas, así como el pronóstico de pacientes con HAP de un centro de referencia uruguayo. Se estimó la mortalidad de los pacientes en función del perfil de riesgo empleando un modelo multidimensional abreviado de cuatro variables a partir de la tabla de riesgo

ESC/ERS 2015. Dicha mortalidad resultó ser similar a la mortalidad esperada en el primer año.

Abstract

Introduction: Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) is a clinical condition that leads to failure in the right ventricle and death. The epidemiology of patients with pulmonary hypertension was characterized in a reference center in Uruguay.

Method: 52 patients with a diagnose of invasive pulmonary hypertension (January 2006-December 2016) were included in the study. Risk was estimated by means of a four variable model (functional class [FC], 6 minutes walking distance [6MWD], right atrial pressure and cardiac output).

Values of 1, 2 and 3 were allocated (low, intermediate and high risk respectively) to each variable (ESC/ERS 2015 PAH guidelines). Risk was categorized by rounding the average of the sum of values allocated for each variable to the nearest integer.

Results: age ranged 46±2 years old, 85% of patients were women. Idiopathic PAH, PAH associated to congenital heart disease (PAH-CHD) and PAH associated to connective tissue diseases (PAH-CTD) prevailed. Patients with PAH-CHD evidenced the greatest 6MWD and the lowest proportion of FC III/IV ($p < 0.05$).

Survival was lower in the PAH-CTD ($p = 0.069$). Mortality after one year was 0%, 6% and 20% for patients with low ($n=17$), intermediate ($n=28$) and high ($n=7$) risk, respectively, regardless of age, sex and subgroup of PAH. 51% of patients with intermediate and high risk received combined treatment.

Conclusions: the characteristics and survival of patients with PAH of a reference center in Uruguay were analysed in the study. The risk model allowed discriminating patient mortality. 51% of patients with intermediate and high risk received combined treatment.

Resumo

Introdução: a Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP) é uma condição clínica que leva a insuficiência ventricular direita e à morte. Neste artigo descreve-se a epidemiologia dos pacientes com HAP de um centro de referência no Uruguai.

Métodos: foram incluídos 52 pacientes adultos com diagnóstico invasivo de HAP (janeiro 2006-dezembro 2016). O risco foi estimado utilizando um modelo com quatro variáveis (classe funcional -CF-, distância percorrida em 6 minutos -DR6M-, pressão auricular direita e índice cardíaco). Foram atribuídos os valores 1, 2 ou 3 (risco baixo, médio e alto respectivamente) a cada variável (ESC/ERS 2015). O risco foi caracterizado arredon-

dando o valor inteiro mais próximo à média da soma dos valores atribuídos a cada variável.

Resultados: a média de Idade dos pacientes era 46 ± 2 anos sendo 85% do sexo feminino. Predominaram a HAP idiopática, a HAP associada a cardiopatia congênita (HAP-CPC) e HAP associada a doenças do tecido conectivo (HAP-ETC). Os pacientes com HAP-CPC apresentaram a maior DR6M e a menor proporção de CF III/IV ($p < 0.05$). A sobrevida foi menor nos portadores de HAP-ETC ($p = 0.069$). A mortalidade observada ao ano foi de 0%, 6% e 20% respectivamente para pacientes com risco baixo ($n=17$), médio ($n=28$) e alto ($n=7$), independentemente da idade, sexo e subgrupo de HAP. 51% dos pacientes com risco médio e alto receberam tratamento combinado.

Conclusões: as características e a sobrevida de pacientes com HAP de um centro de referência uruguaio foram analisadas. O modelo de risco permitiu discriminar a mortalidade dos pacientes. 51% de dos pacientes com risco médio e alto recibieron tratamento combinado.

Bibliografía

- Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the joint task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2016; 37:67-119.
- Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62:D34-41.
- Lau EMT, Giannoulatou E, Celermajer DS, Humbert M. Epidemiology and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Nat Rev Cardiol* 2017; 14:603-14.
- Hoepfer MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62:D42-50.
- Jiang X, Jing ZC. Epidemiology of pulmonary arterial hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2013; 15:638-49.
- McGoon MD, Benza RL, Escribano-Subias P, Jiang X, Miller DP, Peacock AJ, et al. Pulmonary arterial hypertension: epidemiology and registries. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62:D51-9.
- D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991; 115:343-9.
- Hoepfer MM, Humbert M, Souza R, Idrees M, Kawut SM, Sliwa-Hahnle K, et al. A global view of pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med* 2016; 4:306-22.
- Valverde AB, Soares JM, Viana KP, Gomes B, Soares C, Souza R. Pulmonary arterial hypertension in Latin America: epidemiological data from local studies. *BMC Pulm Med* 2018; 18:106.
- Alves JL, Jr., Gavilanes F, Jardim C, Fernandes C, Morinaga LTK, Dias B, et al. Pulmonary arterial hypertension in the southern hemisphere: results from a registry of incident Brazilian cases. *Chest* 2015; 147:495-501.
- Grignola JC, Salisbury JP, Pascal G, Trujillo P, Parma G, Curbelo P. Tratamiento específico de la hipertensión arterial pulmonar: experiencia de la policlínica de hipertensión pulmonar del Hospital Maciel, período 2009-2011. *Rev Urug Cardiol* 2012; 27:132-42.
- Sitbon O, Humbert M, Jais X, Ios V, Hamid AM, Provencher S, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005; 111:3105-11.
- Hoepfer MM, Kramer T, Pan Z, Eichstaedt CA, Spiesshoefer J, Benjamin N, et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. *Eur Respir J* 2017; 50(2) doi: 10.1183/13993003.00740-2017.
- Boucly A, Weatherald J, Savale L, Jais X, Cottin V, Prevo G, et al. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2017; 50(2) doi: 10.1183/13993003.00889-2017.
- Pocock SJ, Clayton TC, Altman DG. Survival plots of time-to-event outcomes in clinical trials: good practice and pitfalls. *Lancet* 2002; 359:1686-9.
- Lajoie AC, Bonnet S, Provencher S. Combination therapy in pulmonary arterial hypertension: recent accomplishments and future challenges. *Pulm Circ* 2017; 7:312-25.
- Zhang R, Dai LZ, Xie WP, Yu ZX, Wu BX, Pan L, et al. Survival of Chinese patients with pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era. *Chest* 2011; 140:301-9.
- Berra G, Noble S, Soccia PM, Beghetti M, Lador F. Pulmonary hypertension in the elderly: a different disease? *Breathe (Sheff)* 2016; 12:43-9.
- Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:1023-30.
- Ling Y, Johnson MK, Kiely DG, Condliffe R, Elliot CA, Gibbs JS, 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; 186:790-6.
- Brida M, Gatzoulis MA. Pulmonary arterial hypertension in adult congenital heart disease. *Heart* 2018; 104:1568-74.
- Hascoet S, Baruteau AE, Humbert M, Simonneau G, Jais X, Petit J, et al. Long-term outcomes of pulmonary arterial

- hypertension under specific drug therapy in Eisenmenger syndrome. *J Heart Lung Transplant* 2017; 36:386-98.
23. **Weatherald J, Boucly A, Sitbon O.** Risk stratification in pulmonary arterial hypertension. *Curr Opin Pulm Med* 2018; 24:407-15.
 24. **Kylhammar D, Kjellstrom B, Hjalmarsson C, Jansson K, Nisell M, Soderberg S, et al.** A comprehensive risk stratification at early follow-up determines prognosis in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39:4175-81.
 25. **Raina A, Humbert M.** Risk assessment in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev* 2016; 25:390-8.
 26. **Galiè N, Channick RN, Frantz RP, Grunig E, Jing ZC, Moiseeva O, et al.** Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2018; 53(1) doi: 10.1183/13993003.01889-2018.
 27. **Fondo Nacional de Recursos.** Política y gestión de la cobertura de medicamentos de alto costo. Montevideo: FNR, 2010.(Publicación técnica, 13).
 28. **Fondo Nacional de Recursos.** Tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar con bosentan e iloprost. Montevideo: FNR, 2010.

Contribución de autores

Ana I Gruss, <https://orcid.org/0000-0002-9616-7985>. Concepción, diseño, ejecución, análisis, interpretación de los resultados, redacción y revisión crítica del manuscrito.

Gabriela Pascal, <https://orcid.org/0000-0002-5539-2692>. Concepción, diseño, ejecución, análisis y revisión crítica del manuscrito.

Cecilia Chao, <https://orcid.org/0000-0002-5539-2692>. Ejecución, análisis, interpretación de los resultados, redacción y revisión crítica del manuscrito.

Barbara Janssen, <https://orcid.org/0000-0001-6471-8781>. Concepción, ejecución y revisión crítica del manuscrito.

Camila Bedó, <https://orcid.org/0000-0003-2269-8975>. Concepción, ejecución y revisión crítica del manuscrito.

Juan P Salisbury, <https://orcid.org/0000-0001-5161-6137>. Concepción, ejecución y revisión crítica del manuscrito.

Pedro Trujillo, <https://orcid.org/0000-0002-1227-8603>. Concepción, ejecución, interpretación de los resultados y revisión crítica del manuscrito.

Pablo Curbelo, <https://orcid.org/0000-0003-4474-3861>. Concepción, diseño, análisis y revisión crítica del manuscrito.

Juan C Grignola, <https://orcid.org/0000-0003-1748-7217>. Concepción, diseño, ejecución, análisis, interpretación de los resultados, redacción y revisión crítica del manuscrito.