

Caracterización clínica y sociodemográfica de una población de pacientes con hipertensión pulmonar del nororiente colombiano (estudio REHINO)

Julie Melissa Mogollón Vargas

Trabajo de grado para optar al título de Especialista en Medicina Interna

Director

Javier Enrique Fajardo Rivera, MD

Especialista en Neumología

Codirectores

Mauricio Orozco-Levi, MD, PhD

Doctor en Medicina

Fabio Bolívar Grimaldos, MD

Especialista en Neumología

Universidad Industrial de Santander

Facultad de Salud

Escuela de Medicina

Bucaramanga

2020

Contenido

| | Pág. |
|--|-------------|
| Introducción | 11 |
| 1. Generalidades del proyecto y referencias del grupo de investigación | 13 |
| 1.1 Nombre del proyecto..... | 13 |
| 1.2 Investigadores | 13 |
| 1.3 Colaboradores | 13 |
| 1.4 Grupos de investigación..... | 14 |
| 2. Pregunta de investigación | 15 |
| 3. Hipótesis | 15 |
| 3.1 Hipótesis alternativa..... | 15 |
| 3.2 Hipótesis nula..... | 16 |
| 4. Justificación del problema | 16 |
| 5. Objetivos | 17 |
| 5.1 Objetivo General..... | 17 |
| 5.2 Objetivos específicos | 17 |
| 6 Marco teórico | 18 |
| 6.1 Definición de la Hipertensión Pulmonar..... | 18 |
| 6.2 Epidemiología de la Hipertensión Pulmonar | 19 |
| 6.3 Fisiopatología de la Hipertensión Pulmonar..... | 21 |
| 6.4 Abordaje diagnóstico de la hipertensión pulmonar | 22 |

DESCRIPCIÓN DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR EN SANTANDER 5

| | |
|--|----|
| 6.4.2 Gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión. | 23 |
| 6.5 Evaluación de la gravedad y Factores pronósticos | 24 |
| 6.5.1 Perfil clínico..... | 25 |
| 6.5.2 Biomarcadores. | 25 |
| 6.5.3 Variables Hemodinámicas. | 25 |
| 6.5.4 Capacidad de ejercicio | 25 |
| 6.6 Tratamiento | 26 |
| 7 Metodología | 28 |
| 7.1 Diseño del estudio..... | 28 |
| 7.2 Población de referencia y estudio | 29 |
| 7.3 Selección y tamaño de muestra..... | 29 |
| 7.4 Criterios de inclusión y exclusión..... | 30 |
| 7.4.1 Criterios de inclusión. | 30 |
| 7.4.2 Criterios de exclusión. | 30 |
| 7.5 Instituciones participantes en el estudio | 31 |
| 7.6 Variables | 31 |
| 7.6.1 Variable dependiente. Gravedad de la hipertensión pulmonar | 31 |
| 7.6.2 Variables independientes. | 31 |
| 7.7 Recolección de datos..... | 52 |
| 7.8 Análisis de los resultados..... | 54 |
| 7.9 Ventajas y limitaciones del estudio..... | 54 |
| 8 Potenciales beneficiarios de los resultados | 55 |
| 9 Consideraciones éticas | 57 |

DESCRIPCIÓN DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR EN SANTANDER 6

| | |
|---|----|
| 10 Presupuesto | 58 |
| 11 Cronograma de actividades..... | 59 |
| 12 Resultados | 60 |
| 12.1 Resultados en pacientes con hipertensión arterial pulmonar (Grupo 1) | 61 |
| 12.1 Resultados en pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica | 71 |
| 13 Discusión..... | 80 |
| 14 Conclusiones | 88 |
| Referencias bibliográficas..... | 90 |

Lista de tablas

| | |
|---|----|
| Tabla 1. <i>Definición y operacionalización de las variables independientes</i> | 31 |
| Tabla 2. <i>Características de base de los pacientes con HAP</i> | 62 |
| Tabla 3. <i>Variables ecocardiográficas y hemodinámicas invasivas basales de pacientes con HAP</i> | 66 |
| Tabla 4. <i>Características de los pacientes con hipertensión arterial pulmonar grave</i> | 68 |
| Tabla 5. <i>Tratamiento vasodilatador pulmonar combinado en HAP</i> | 71 |
| Tabla 6. <i>Características de base de los pacientes con HPTEC</i> | 73 |
| Tabla 7. <i>Variables ecocardiográficas y hemodinámicas invasivas basales pacientes con HPTEC</i> | 76 |
| Tabla 8. <i>Tratamiento vasodilatador pulmonar combinado en HPTEC</i> | 79 |

Lista de figuras

Figura 1. Fórmula para el cálculo de tamaño de muestra del estudio. 29

Figura 2. Instrumento de recolección de datos utilizado en la recolección de datos REHINO .. 54

Figura 3. Resumen de costos presupuestados en el protocolo de investigación. 58

Figura 4. Cronograma abreviado de actividades del protocolo de investigación..... 59

Figura 5. Diagrama de selección de los pacientes incluidos en el estudio..... 60

Figura 6. Distribución del tratamiento vasodilatador pulmonar en los pacientes con HAP que recibían monoterapia..... 70

Figura 7. Distribución de los pacientes que fueron llevados a endarterectomía pulmonar..... 78

Figura 8. Distribución del tratamiento vasodilatador pulmonar en los pacientes con HPTEC que recibían monoterapia..... 79

Figura 9. Distribución del tratamiento anticoagulante en los pacientes con HPTEC 80

Resumen

Título: Caracterización de una cohorte de pacientes con Hipertensión pulmonar del nororiente colombiano (estudio REHINO).*

Autor: Mogollón Julie Melissa. **

Palabras clave: Hipertensión arterial pulmonar, hipertensión pulmonar tromboembólica crónica, epidemiología, cateterismo cardiaco derecho, terapéutica.

Descripción: Introducción: La hipertensión pulmonar (HP) se caracteriza por un incremento en las presiones y resistencias vasculares pulmonares. Materiales y Métodos: Estudio de corte transversal donde se recolectaron datos de un grupo de pacientes con Hipertensión arterial pulmonar (HAP) e Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica -HPTEC en dos centros de referencia en Bucaramanga - Colombia de los años 2014-2018. Resultados: Se describen los datos de 99 pacientes, 65% HAP grupo 1, 35% HPTEC, con edad de 49 ± 17 años. El 73% mujeres, con una mediana de tiempo diagnóstico de 11 (RIQ 25.5) meses, y supervivencia de 6.8 años. El 65% estaba en clase funcional III y IV al momento del diagnóstico. Se encontraron elevaciones graves de presión pulmonar por ecocardiografía de 84 ± 20 mmHg y elevaciones de la presión pulmonar media y resistencias vasculares pulmonares en cateterismo cardiaco derecho de 54 ± 15 mmHg y 14 ± 9 uW respectivamente. El tratamiento más frecuente consistió en la monoterapia con bosentan en el 60%. Conclusiones: Este estudio permite conocer algunos aspectos clínicos, funcionales, hemodinámicos, así como enfoques de tratamiento en pacientes con hipertensión arterial pulmonar del nororiente colombiano.

* Trabajo de grado

** Facultad de salud, Escuela de medicina, Director Javier Enrique Fajardo, Codirectores Fabio Bolivar Grimaldos, Mauricio Orozco-levi

Abstract

Title: Characterization of a cohort of patients with pulmonary hypertension in northeastern Colombia (REHINO study).*

Author: Mogollón Julie Melissa.**

Keywords: Pulmonary arterial hypertension, chronic thromboembolic pulmonary hypertension, epidemiology, right cardiac catheterization, therapeutic.

Description: Introduction: Pulmonary hypertension (PH) is characterized by an increase in pulmonary vascular pressure and resistance. Materials and Methods: Cross-sectional study where data were collected from a group of patients with pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension in two reference centers in Bucaramanga - Colombia from 2014 to 2018. Results: We describe the data of 99 patients, 65% PAH group 1, 35% CTEPH, with age of 49 ± 17 years, 73% women, with a median diagnostic time of 11 (RIQ 25.5) months, and survival of 6.8 years, 65% were in functional class III and IV at the time of diagnosis. Severe elevations of pulmonary pressure were found by echocardiography of 84 ± 20 mmHg and elevations of the mean pulmonary pressure and pulmonary vascular resistance in right heart catheterization of 54 ± 15 mmHg and 14 ± 9 uW respectively. The most frequent treatment consisted of monotherapy with bosentan in 60%. Conclusions: This study allows to know some clinical, functional, hemodynamic aspects, as well as treatment approaches in patients with pulmonary arterial hypertension in northeastern Colombia.

* Bachelor thesis

** Faculty of Health, School of medicine, Director Javier Enrique Fajardo, Co-directors Fabio Bolivar Grimaldos, Mauricio Orozco-levi

Introducción

La hipertensión pulmonar (HP) se caracteriza por el aumento de las presiones y resistencias vasculares pulmonares (RVP), lo cual conlleva al fallo del ventrículo derecho y finalmente a muerte por falla cardíaca. Es una enfermedad progresiva y con una alta morbimortalidad asociada. En Colombia se considera una enfermedad huérfana, y tanto su diagnóstico como tratamiento demanda una atención de alta complejidad tanto en recurso humano, como tecnologías diagnósticas y costos en medicamentos.

El diagnóstico definitivo de la HP requiere la estimación exacta de las presiones pulmonares mediante el cateterismo cardíaco derecho (CCD). En la clasificación clínica de la enfermedad realizada en Niza en el 2013, se establecieron cinco grupos que permiten reunir múltiples condiciones con características fisiopatológicas y comportamiento clínico y pronóstico similares con el fin de dar un enfoque programático de la enfermedad (Hoepfer, Bogaard, et al., 2014). El presente estudio se diseñó para incluir pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP) e Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) dado que en estos grupos en donde se tiene mayor conocimiento sobre la forma de progresión de la enfermedad y en donde se han obtenido resultados favorables a las opciones de tratamiento que puedan mejorar el pronóstico de la enfermedad.

Los datos epidemiológicos de la HP varían de acuerdo con el lugar del registro. En términos generales puede afectar a hombres y mujeres, independientemente de la edad y la raza, sin embargo, es más frecuente en mujeres jóvenes y es relativamente inusual en adultos mayores. En el mundo, la forma más frecuente de HP es la secundaria a patología cardíaca izquierda (Oudiz,

2007), sin embargo en países en vía de desarrollo en donde las enfermedades infecciosas siguen teniendo una alta prevalencia, la causa más frecuente de HAP es la asociada a esquistosomiasis (Alves et al., 2015), mientras que la HAP idiopática o hereditaria es rara en la población general, con una frecuencia estimada solo de 5 a 15 casos por millón de habitantes. La HAP asociada a cardiopatías congénitas específicamente cortocircuitos y a las enfermedades del tejido conectivo parecen proporcionar un número significativo de casos y en las poblaciones orientales son la causa más frecuente (Moreira et al., 2015). En Latinoamérica los registros epidemiológicos son escasos, y en Colombia solo se disponen datos de estudios descriptivos con una muestra reducida de pacientes en la ciudad de Bogotá, en donde se encontró que el diagnóstico de la enfermedad se realizaba en etapas avanzadas, ya con la presencia de limitación significativa de la capacidad al ejercicio y alteración hemodinámica severa, lo cual conlleva a peor pronóstico y a opciones de tratamiento limitadas (Villaquiran, 2010). En Santander no hay datos epidemiológicos publicados que permitan caracterizar las variables clínicas, funcionales, hemodinámicas y de tratamiento en los pacientes con Hipertensión Pulmonar. Esto pone en manifiesto la importancia de la creación de registros regionales y nacionales que permitan identificar las características propias de la enfermedad en nuestro medio.

1. Generalidades del proyecto y referencias del grupo de investigación

1.1 Nombre del proyecto

Caracterización clínica y sociodemográfica de una población de pacientes con hipertensión pulmonar del nororiente colombiano (estudio REHINO).

1.2 Investigadores

Julie Melissa Mogollón Vargas, MD (Residente, Investigador Principal).

Javier Enrique Fajardo Rivero, MD (Internista, Especialista en Neumología, director del proyecto).

Mauricio Orozco-Levi, MD, PhD (Especialista en Neumología y trasplante pulmonar, codirector del proyecto)

Fabio Bolívar Grimaldos, MD (Internista, Especialista en Neumología, codirector del proyecto)

Tania Mendoza-Herrera, MD, MsC (Internista, Máster en epidemiología, asesor epidemiológico)

1.3 Colaboradores

Gabriel Alonso Angarita Gómez, MD (Medico Hospitalario – Fundación Cardiovascular)

Andrés Felipe Villabona Rueda, MD (Postdoctoral Research Fellow Pulmonary and Critical Care Medicine Johns Hopkins University, School of Medicine)

María Angélica Chacón Manosalva (Estudiante de Medicina UIS X semestre)

1.4 Grupos de investigación

El grupo de investigación **MEDITA** (Medicina dirigida a la intervención en tabaquismo) tiene como prioridades el estudio de enfermedades respiratorias, sus consecuencias a nivel sistémico y la formulación de estrategias generadas para disminuir el consumo de tabaco en la población. **MEDITA** se perfila como grupo líder a nivel nacional en el fomento de investigación en tabaquismo y enfermedades respiratorias para ofrecer alternativas diagnósticas y terapéuticas que puedan generar soluciones ante la problemática de salud pública de las afectaciones respiratorias y cuenta con el aval del Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación, COLCIENCIAS. Con la intención de fortalecer el desarrollo investigativo interinstitucional y realizar proyectos conjuntos se ha desarrollado una colaboración científica con el grupo de investigación **EMICON** (Grupo de investigación en entrenamiento, músculo, inmunidad innata y enfermedades del pulmón) cuyo trabajo está orientado a la identificación de nuevas estrategias de intervención terapéutica y preventiva en pacientes con enfermedades respiratorias. El grupo es líder en el diseño, validación y aplicación de nuevas tecnologías para la rehabilitación de pacientes con enfermedades respiratorias, contando incluso con dos dispositivos médicos patentados. Cuenta con más de 140 publicaciones en revistas indexadas, 9 libros relacionados con la temática señalada y premios de investigación a nivel nacional. Así mismo cuenta con el aval del Departamento

Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación COLCIENCIAS y se encuentra catalogado en la categoría A1.

2. Pregunta de investigación

¿Cuáles son las características sociodemográficas, clínicas, hemodinámicas y terapéuticas de los pacientes con Hipertensión arterial pulmonar e Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica atendidos en diferentes centros médicos en la ciudad de Bucaramanga durante los años 2014-2018?

3. Hipótesis

3.1 Hipótesis alternativa

Los pacientes con Hipertensión arterial pulmonar e Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica atendidos en diferentes centros médicos en la ciudad de Bucaramanga presentan características epidemiológicas, diferentes a los pacientes de otros registros nacionales e internacionales.

3.2 Hipótesis nula

Los pacientes con Hipertensión arterial pulmonar e Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica atendidos en diferentes centros médicos en la ciudad de Bucaramanga presentan características epidemiológicas similares a los pacientes de otros registros nacionales e internacionales.

4. Justificación del problema

La HP es una enfermedad rara, pero con un muy mal pronóstico y alta morbimortalidad asociada. En los últimos años se han producido avances importantes en el manejo de estos pacientes, con nuevas opciones de tratamientos farmacológicos e intervenciones invasivas que han evidenciado una mejoría significativa tanto en la calidad de vida, tiempo de empeoramiento clínico y parámetros hemodinámicos, especialmente en los casos con las formas más graves de la enfermedad. Al ser la HP una enfermedad altamente compleja, requiere para su manejo un amplio conocimiento del tema y un equipo multidisciplinario en centros especializados (Morales-blanhir, Pascual, Barroeta, & Denis, 2011). En Colombia los datos sobre la enfermedad son escasos y no existen guías de manejo locales, lo que, sumado a algunas limitaciones del sistema de salud colombiano, perpetúan el desconocimiento sobre el estado actual de los pacientes con HP. Esto pone de manifiesto la necesidad de un enfoque programático para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad, por lo que la creación de un estudio y registro local permitirán conocer las

características generales de los pacientes con la enfermedad, y puede dar el impulso a la creación de registros estandarizados a gran escala en el futuro. Este registro constituye un gran esfuerzo en Colombia de profundizar en el conocimiento y estudiar la epidemiología de la Hipertensión Pulmonar en la región, principalmente en instituciones de referencia especializadas en su manejo.

5. Objetivos

5.1 Objetivo General

Describir las características sociodemográficas, clínicas, funcionales, hemodinámicas y de tratamiento de un grupo de pacientes diagnosticados con Hipertensión arterial pulmonar e Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica de varios centros de atención en la ciudad de Bucaramanga en los años 2014-2018.

5.2 Objetivos específicos

Describir las variables sociodemográficas, clínicas, y hemodinámicas de los pacientes con Hipertensión arterial pulmonar e Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica de varios centros de atención en la ciudad de Bucaramanga.

Describir el tratamiento farmacológico y quirúrgico de la hipertensión arterial pulmonar y la Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica en Santander.

Determinar la prevalencia de Hipertensión Pulmonar grave en los pacientes incluidos en este estudio.

6 Marco teórico

6.1 Definición de la Hipertensión Pulmonar

La hipertensión pulmonar se define por parámetros hemodinámicos invasivos mediante el cateterismo cardiaco derecho en reposo, con una presión arterial pulmonar media (PAPm) ≥ 25 mmHg. El componente precapilar para la definición de la HAP y también de la HPTEC incluyen adicionalmente valores de presión en cuña de la pulmonar (PCP) < 15 mmHg, y resistencia vascular pulmonar (RVP) > 3 unidades Wood o $240 \text{ din}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}$ en ausencia de otras condiciones como HP secundaria a patología respiratoria u otras condiciones menos frecuentes. Puede presentarse como una condición idiopática o en mayor frecuencia como una complicación de otras condiciones médicas por lo que realizar un diagnóstico preciso de la causa determina su pronóstico y manejo.

La HP se clasifica en cinco grupos que reúnen múltiples condiciones con perfil clínico similar: Grupo 1, hipertensión arterial pulmonar (HAP); Grupo 2: Hipertensión Pulmonar secundaria a enfermedad cardiaca izquierda; Grupo 3: Hipertensión Pulmonar secundaria a enfermedad respiratoria y/o a hipoxemia; grupo 4: Hipertensión Pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC), y grupo 5: Hipertensión Pulmonar por mecanismos poco claros o multifactoriales. Los pacientes

clasificados en grupo 1, constituyen el grupo menos frecuente, en donde la HAP puede ocurrir de forma idiopática (HAPI), hereditaria, o bien puede estar asociada a cardiopatías congénitas, enfermedades del tejido conectivo como la esclerosis sistémica, consumo de drogas o toxinas, patologías como hipertensión portal, e infecciones como la esquistosomiasis o el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Por otra parte, la HPTEC clasificada dentro del grupo 4, es un tipo de hipertensión pulmonar resultante de la transformación fibrótica de los coágulos que han sido embolizados a las arterias pulmonares posterior a un evento de embolia pulmonar, generando obstrucción crónica, engrosamiento y remodelación y de la íntima de los vasos. (“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).’ Naz,” 2015).

6.2 Epidemiología de la Hipertensión Pulmonar

A inicio de los años 80 en Estados Unidos se realizó el primer registro de HP en el que se describe la evolución a 5 años de 187 pacientes con HAP denominada en aquel momento “primaria”. La enfermedad afectaba principalmente a mujeres jóvenes entre la tercera a cuarta década de la vida, con una incidencia de 1-2 casos/1.000.000 habitantes al año. El pronóstico de la enfermedad era bastante malo, existían pocas opciones de tratamiento, el diagnóstico se realizaba de forma tardía (en promedio 2 años desde el inicio de los síntomas), y tenían una supervivencia promedio de 2,8 años desde el diagnóstico, y de solo el 34% a los 5 años. (Rich et al., 1987), (D’Alonzo et al., 1991).

En el año 2002, se inició el registro francés (French Network on Pulmonary Arterial Hypertension), incluyendo 674 pacientes con una edad promedio de 50 años, cambiando el

concepto que la enfermedad se presenta solo en mujeres jóvenes. Se encontró una prevalencia de HAP de 15 casos por millón de habitantes y una incidencia de 2,4 casos/1.000.000 habitantes adultos al año. En más de la mitad de los casos (56,5%) la HAP estaba asociada a otras condiciones como enfermedades del tejido conectivo (15,3%), cardiopatías congénitas (11,3%), hipertensión portal (10,4%), infección por VIH (6,2%), y anorexígenos (9,5%). En el otro 43,5% se encontró de origen idiopático o hereditario. En este registro a pesar que el diagnóstico se seguía realizando en etapas avanzadas, se encontró una mayor sobrevida de los pacientes, con una supervivencia al año del 88%, a pesar que el tratamiento con sildenafil no estaba aprobado para la HAP, y el tratamiento con bosentan estaba restringido a pacientes en clase funcional III (Humbert et al., 2006).

En el 2007, el registro REVEAL realizado en Estados Unidos incluyó 578 pacientes con HAP. Como datos de terapéutica relevantes, se encontró que el 30% de los pacientes recibía bloqueadores de los canales de calcio y sólo el 4,6% de ellos tenía prueba de vasoreactividad positiva, evidenciando que un porcentaje considerable de estos pacientes estaba tratado de forma inadecuada. También se describió que no todas las formas de HAP tienen el mismo pronóstico, ya que por ejemplo la HAP asociada a esclerosis sistémica tiene el peor pronóstico dentro de las patologías del tejido conectivo, y algunas cardiopatías congénitas mejor pronóstico que la HAP idiopática. (Badesch et al., 2010) (Benza et al., 2010)

El Registro Español de Hipertensión Pulmonar (REHAP), se describió una prevalencia de 3,2 casos/millón de habitantes y una incidencia de 0,9 casos/millón al año. Como causas de HAP, se encontró asociada a cardiopatía congénita en el 17,5%, enfermedades del tejido conectivo en el 16%, hipertensión portal en el 6,4%, e infección por VIH en el 5,9%. Por su parte, la HPTEC la cual constituye el 15% de los pacientes incluidos en este registro, tiene como principal factor de

riesgo la historia de embolia pulmonar previa, sin embargo, a los 2 años de seguimiento menos del 4% de los pacientes desarrollaron esta complicación. (Escribano-Subias et al., 2012).

A pesar de que los registros de Estados Unidos y Europa son los más robustos en términos de número y tiempo de seguimiento de los pacientes, no todos los datos reflejan la epidemiología mundial de la HAP y la HPTEC. En países como Brasil, por ejemplo, la infección por *Schistosoma mansoni* (Esquistosomiasis o bilharzia) es la causa del 30% de los casos de HAP. Esto muestra la necesidad de que los países en vías de desarrollo tengan su propio registro de HP. (Thenappan, Ryan, & Archer, 2012). En el Primer Simposio Latinoamericano de Hipertensión Arterial Pulmonar (Cartagena, agosto 2008) se consideró organizar el primer registro latinoamericano de HAP con la participación de Argentina, Brasil, Chile, Colombia, México y Venezuela, sin embargo, el proyecto no fue llevado a cabo. En Colombia contamos con datos escasos de estudios descriptivos de un número reducido de pacientes y sin datos al seguimiento, y no se disponen de datos publicados en Santander. (Miranda, Guzmán Sáenz, Ivan, & Álvaro, 2018)

6.3 Fisiopatología de la Hipertensión Pulmonar

En la HAP se ha observado hiperplasia de la íntima e hipertrofia de la media de las arterias de menos de 50 micras, en relación a la acción de vasoconstrictores y progresivamente fenómenos de remodelación vascular y trombosis (Tuder et al., 2013). En la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica, un episodio previo de embolia pulmonar genera una secuela de émbolos que no resuelven (en menos del 4% de los casos) y perpetúan la obstrucción arterial pulmonar (Dentali et al., 2009). También intervienen estados de hipercoagulabilidad, principalmente el síndrome antifosfolípido y los niveles aumentados de factor VIII. En contraste, los niveles de

antitrombina III, proteína c y s, y el factor V Leiden no son diferentes en la población general comparados con aquellos con HPTEC. Otros mecanismos implicados describen una fibrinólisis endógena inefectiva, trombosis in situ por arteriopatía pulmonar, estados inflamatorios y una deficiente angiogénesis. (Hoeper, Madani, et al., 2014)

6.4 Abordaje diagnóstico de la hipertensión pulmonar

El diagnóstico de la Hipertensión pulmonar hace parte de un proceso por pasos en donde es fundamental la sospecha clínica. El síntoma que debe generar alerta es la disnea de esfuerzo y la intolerancia al ejercicio. El algoritmo diagnóstico comienza con descartar los grupos más comunes de Hipertensión Pulmonar, es decir la secundaria a cardiopatía izquierda y patologías pulmonares o que generen condiciones de hipoxemia, luego es necesario excluir la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica mediante gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión, la cual tiene un excelente valor predictivo negativo. Finalmente, el diagnóstico definitivo de la HP requiere la realización de cateterismo cardiaco derecho con mediciones invasivas de presiones pulmonares. En caso de descartar los grupos anteriores, se procederá a estudiar los diferentes tipos de HAP. (Villaquirán-Torres, 2017)

6.4.1 Ecocardiograma transtorácico. La ecocardiografía transtorácica es un método de tamizaje y debe realizarse siempre que se sospeche HP. La ecocardiografía permite determinar la presión sistólica de la arteria pulmonar mediante Doppler de onda continua y medir los efectos de la enfermedad en las cavidades cardiacas derechas, las cuales presentan hipertrofia de la pared en

etapas iniciales y posteriormente dilatación y en donde el TAPSE (desplazamiento sistólico del plano del anillo tricúspideo) es un buen marcador de disfunción (Forfia et al., 2006).

También permite determinar y cuantificar la presencia de derrame pericárdico el cual guarda relación con el pronóstico y mortalidad. Así mismo evalúa la función ventricular izquierda y la presencia de valvulopatías o cortocircuitos. Se utiliza como un marcador de seguimiento y pronóstico. (Lang et al., 2015) (Raymond et al., 2002)

6.4.2 Gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión. Es la imagen diagnóstica de elección para el diagnóstico de HPTEC y debe realizarse en todo paciente en quien se estudia HP. Una gammagrafía de probabilidad normal o baja excluye la HPTEC con una sensibilidad del 90 al 100% y una especificidad del 94 al 100% (Tunariu et al., 2007). En un estudio de alta probabilidad, se deben tener en cuenta otros diagnósticos diferenciales a la enfermedad tromboembólica venosa como la enfermedad venooclusiva pulmonar.

6.4.3 Cateterismo Cardíaco Derecho (CCD). El cateterismo cardíaco derecho es necesario para realizar el diagnóstico de la HAP y la HPTEC, valorar la gravedad del compromiso hemodinámico y en casos seleccionados como en la HAP idiopática, hereditaria o asociada al consumo de drogas o toxinas realizar la prueba de vasoreactividad pulmonar que permitirá definir el uso de dosis altas de bloqueadores de los canales de calcio como terapéutica, sin embargo, solo el 10% de los pacientes con HAP idiopática tienen prueba vasodilatadora positiva.

En las otras formas de HP la respuesta vasodilatadora es inusual y no está recomendada su realización. Dentro de las mediciones hemodinámicas deben incluirse los valores de presiones pulmonares y de la aurícula derecha, gasto cardiaco y saturación venosa mixta, de lo cual se calcularán el gradiente de presión transpulmonar, el índice cardiaco y las resistencias vasculares pulmonares (Las normativas ERS/ESC recomiendan utilizar el valor crudo en unidades Wood sin realizar su conversión a dinas). En pacientes con HPTEC el cateterismo cardiaco permite además de la estimación de estas variables hemodinámicas, el estudio de la vasculatura pulmonar para identificar los defectos trombóticos y determinar la accesibilidad quirúrgica. En centros especializados las complicaciones asociadas al procedimiento son menores al 1%. (Rosenkranz & Preston, 2015)

6.5 Evaluación de la gravedad y Factores pronósticos

Hasta el momento, no existe una variable única capaz de predecir la gravedad o el pronóstico de la enfermedad, por lo que deben evaluarse diferentes parámetros clínicos, biomarcadores, ecocardiográficos, hemodinámicos y de capacidad de ejercicio. Muchas de estas variables tienen puntos de corte determinados por consenso de expertos y dado que la mayoría han sido estudiados en los pacientes con HAP puede que no tengan el mismo valor pronostico en otras formas de la enfermedad. Finalmente, también es necesario evaluar las comorbilidades de los pacientes ya que pueden afectar la evolución de la enfermedad e influir en la decisión terapéutica. (Boucly et al., 2017)

6.5.1 Perfil clínico. Entre las variables clínicas, el dolor torácico y el síncope recurrente, son marcadores de enfermedad avanzada y de mal pronóstico, los cuales deben evaluarse en cada consulta de seguimiento para determinar la progresión de la enfermedad. La clase funcional sigue siendo uno de los predictores de mortalidad más fuertes tanto en el diagnóstico como en el seguimiento, determinando una mediana de supervivencia de 6 años para las clases funcionales I y II, de alrededor de 2,5 años para los pacientes en clase funcional III y de solo 6 meses para los pacientes en clase funcional IV (Taichman et al., 2009).

6.5.2 Biomarcadores. El BNP y el NT-proBNP son los biomarcadores más ampliamente utilizados ya que se consideran un marcador de la disfunción ventricular. Sus valores se incrementan con la progresión de la enfermedad y se espera una respuesta favorable al tratamiento con una disminución de sus valores al seguimiento.

6.5.3 Variables Hemodinámicas. Las variables hemodinámicas con mayor predicción de supervivencia se basan en los valores de presión media arterial pulmonar, presión de la aurícula derecha, índice cardíaco y saturación venosa mixta de oxígeno. Para el presente estudio se determinó la prevalencia de gravedad de la HP mediante la estratificación de la PAPm en leve de 20 – 30 mmHg, moderada de 30 -35 mmHg y grave > a 35 mmHg.

6.5.4 Capacidad de ejercicio. La prueba de marcha de 6 minutos constituye uno de los principales y más sencillos determinantes de la capacidad al ejercicio, aunque puede estar influenciada por variables no modificables como la edad, género y comorbilidades.

A pesar de ser una prueba submáxima, una distancia caminada menor a 332 metros y una disminución de más del 10% en la saturación periférica durante la prueba, se asocia con casi 3 veces de aumento en la mortalidad a los 26 meses (Gabler et al., 2012). Por su parte, en la prueba de esfuerzo cardiopulmonar (la cual es una prueba de esfuerzo máxima), el consumo pico de oxígeno y el equivalente ventilatorio como medida de la eficiencia ventilatoria son las principales variables pronósticas y permiten establecer el grado de limitación funcional del paciente al diagnóstico y al seguimiento. (Wensel et al., 2013)

Mediante un enfoque multidimensional con base en los valores de los anteriores parámetros, es posible clasificar al paciente en riesgo bajo, intermedio o alto de progresión de la enfermedad y mortalidad. Existen algunos factores como el género, edad y la presencia de comorbilidades - algunas no modificables- que pueden impactar en el pronóstico o dificultar el manejo del paciente con hipertensión pulmonar y no están incluidos en este esquema. Los pacientes de bajo riesgo tienen una mortalidad al año estimada en un 5%, mientras que los de riesgo intermedio y alto tienen una mortalidad entre el 5 al 10% y mayor al 10% respectivamente. Es por esto por lo que la evaluación temprana y multidisciplinaria del diagnóstico, estadio y la derivación oportuna a centros especializados para evaluar la realización de procedimientos invasivos o incluso el trasplante de pulmón, permiten mejorar el pronóstico y calidad de vida de los pacientes. (Hoeper et al., 2017)

6.6 Tratamiento

Los fármacos vasodilatadores disponibles para el tratamiento de la hipertensión pulmonar se basan en agentes que actúan en tres vías principales: endotelina 1, prostaglandina I₂ y óxido nítrico. La

mayoría de los estudios clínicos para su aprobación han buscado como desenlace primario un aumento de los metros caminados en la prueba de marcha a un tiempo corto de seguimiento, con buena respuesta en algunos desenlaces secundarios como mejoría en los síntomas, capacidad al ejercicio y en evitar hospitalizaciones, sin embargo, pocas opciones han impactado en la mortalidad. Por lo tanto, la elección del tratamiento farmacológico dependerá del estado clínico del paciente y del riesgo en que fue clasificado. En los pacientes con clase funcional IV y perfil de alto riesgo, los prostanoïdes parenterales han demostrado disminución en la mortalidad y son el único esquema terapéutico con indicación IA. Para los demás pacientes, la elección del tratamiento dependerá de las interacciones farmacológicas, efectos adversos y experiencia propia del grupo tratante, siendo cualquiera de los fármacos disponibles en el medio posibles para su elección. (Payares-jardim et al., 2017)

La HPTEC es el único grupo de HP potencialmente curable mediante la tromboendarterectomía pulmonar, la cual es el tratamiento de elección y debe considerarse en todos los pacientes con esta patología; consiste en eliminar de forma quirúrgica el material trombótico que obstruye las arterias pulmonares, con el fin de reducir la resistencia vascular pulmonar y con ello mejorar la poscarga ventricular derecha (Kim et al., 2019). Con el tiempo, las técnicas quirúrgicas han sido modificadas desde que se implementó por primera vez en 1970 el método en la universidad de San Diego, con una reducción de la mortalidad perioperatoria del 20% a menos del 2% en la actualidad. Sin embargo, determinar la operabilidad de los pacientes puede llegar a ser difícil, ya que se basa principalmente en la accesibilidad quirúrgica de los trombos, los cuales deben estar ubicados idealmente en áreas proximales de las arterias pulmonares, adicionalmente contar con variables hemodinámicas favorables con unas RVP < 12 U Wood y no menos importante la experticia del grupo tratante. (Elwing, Vaidya, & Auger, 2018). En casos seleccionados, la angioplastia

pulmonar con balón puede ser un modo alternativo en centros especializados. En aquellos pacientes con criterios de inoperabilidad o con un riesgo/beneficio desfavorable, se puede considerar el manejo médico, siendo Riociguat el único fármaco aprobado, ya que ha demostrado mejoría en la clase funcional, metros caminados en la prueba de marcha, parámetros ecocardiográficos y hemodinámicos, incluso en pacientes con persistencia o recurrencia de la HPTEC (Ghofrani et al., 2013). Otros fármacos se han estudiado en cohortes retrospectivas o con muestra insuficiente para establecer recomendaciones fuertes de uso. (Garrido-Lestache & Gómez-Sánchez, 2017) (Simonneau et al., 2017)

7 Metodología

7.1 Diseño del estudio

Estudio descriptivo de corte transversal con muestreo no probabilístico por conveniencia en el que se recolectaron datos sociodemográficos, clínicos, hemodinámicos y de terapéutica en un grupo de pacientes diagnosticados con Hipertensión arterial pulmonar o hipertensión pulmonar tromboembólica crónica en dos centros de referencia en Bucaramanga de los años 2014-2018.

7.2 Población de referencia y estudio

Pacientes con diagnóstico de Hipertensión arterial pulmonar o hipertensión pulmonar tromboembólica crónica, atendidos en el instituto Neumológico del oriente, la fundación Cardiovascular de Colombia y el Hospital Internacional de Colombia registrados en las diferentes bases de datos de los centros mencionados entre el 1 de enero de 2014 y el 31 de diciembre de 2018.

7.3 Selección y tamaño de muestra

Se realizó mediante un muestreo no probabilístico por conveniencia. El tamaño de la muestra se calculó sobre la base de los estudios de Mubarak y Cols, en los que se estableció una prevalencia de 1 caso por cada 10.000 habitantes para los países en desarrollo. Por lo tanto, un número de casos necesarios mínimo establecido por los investigadores fue de 52 pacientes.

| Tamaño de la muestra para la frecuencia en una población | |
|--|-----------------------------|
| Tamaño de la población (para el factor de corrección de la población finita o fcp)(N): | 47000000 |
| frecuencia % hipotética del factor del resultado en la población (p): | 1% +/-5 |
| Límites de confianza como % de 100(absoluto +/--%)(d): | 5% |
| Efecto de diseño (para encuestas en grupo-EDFF): | 1 |
| Tamaño muestral (n) para Varios Niveles de Confianza | |
| IntervaloConfianza (%) | Tamaño de la muestra |
| 95% | 16 |
| 80% | 7 |
| 90% | 11 |
| 97% | 19 |
| 99% | 27 |
| 99.9% | 43 |
| 99.99% | 60 |

Figura 1. Fórmula para el cálculo de tamaño de muestra del estudio.

7.4 Criterios de inclusión y exclusión

7.4.1 Criterios de inclusión.

- Hombres y mujeres con 18 años o más, diagnosticados con hipertensión pulmonar y clasificados dentro del grupo 1 o grupo 4 según la clasificación Niza 2013. Los pacientes debían contar con confirmación hemodinámica mediante cateterismo cardiaco derecho en reposo, con valores de presión de arteria pulmonar media (PAPm) ≥ 25 mmHg, presión de oclusión ≤ 15 mm Hg y RVP > 3 U Wood.

- Para clasificar los pacientes de grupo 4: Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica, se debía contar con imágenes que identificaran defectos perfusorios en la gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión o de lesiones vasculares pulmonares de características crónicas como estenosis, bandas u oclusiones totales en las arterias pulmonares en la angiotomografía computarizada, o arteriografía pulmonar con informe radiológico.

7.4.2 Criterios de exclusión.

- Se Excluyeron pacientes con otros grupos de hipertensión pulmonar.
- Pacientes de nacionalidad extranjera.
- Pacientes con pérdida de más del 20% de las variables establecidas.

7.5 Instituciones participantes en el estudio

- Fundación Cardiovascular de Colombia. (Floridablanca-Santander)
- Hospital Internacional de Colombia zona franca. (Piedecuesta-Santander)
- Instituto Neumológico del Oriente. (Bucaramanga-Santander)

7.6 Variables

7.6.1 Variable dependiente. Gravedad de la hipertensión pulmonar

7.6.2 Variables independientes. A continuación, se describen las variables seleccionadas, independientes tenidas en cuenta en este estudio. Estas fueron elegidas de acuerdo con la literatura disponible, fundamentadas en los variables con mayor interés en la enfermedad. (Tabla 1)

Tabla 1.

Definición y operacionalización de las variables independientes

| Nombre la variable | Definición | Tipo de Variable | Posible Resultado |
|--|---|--------------------------------|-------------------------------|
| Características sociodemográficas | | | |
| Genero | Sexo del paciente consignado en la historia clínica o en el sistema de información. | Cualitativa nominal dicotomica | Femenino (0) Masculino (1) |

| | | | |
|--------------------|---|--------------------------------|-----------------------------------|
| Edad | Tiempo transcurrido en años cumplidos desde la fecha de nacimiento hasta la fecha del registro. | Cuantitativa discreta | Números naturales. |
| Peso | Unidad de masa o cantidad de peso de un individuo expresado en kilogramo (kg). | Cuantitativa continua | Números reales positivos. |
| Talla | La distancia desde la suela a la corona de la cabeza con el cuerpo de pie sobre una superficie plana y completamente extendido. | Cuantitativa continua | Números reales positivos. |
| IMC | Indicador de densidad corporal determinado por la relación entre el peso y la altura corporales en kg/m^2 . | Cuantitativa continua | Números reales positivos. |
| Procedencia | El lugar de residencia del paciente clasificado en urbano (si residen en el casco urbano de cualquier municipio del país) o rural (si habitan en veredas o corregimientos). | Cualitativa nominal dicotómica | Área rural (0) Área urbana (1) |

| | | | |
|--|--|--------------------------------------|--|
| Estado civil | Condición de la persona según el registro civil en función de si tiene o no pareja. | Cualitativa nominal dicotomica | Soltero (0) En pareja (1) |
| Régimen de seguridad social | Cobertura en el sistema de seguridad en salud. | Cualitativa polinómica | Subsidiado (0) Contributivo (1) Prepagada (2) |
| Vivo | Reporte de muerte del paciente verificado en el RUAF. | Cualitativa dicotómica | No (0) Sí (1) |
| Muerte por causa atribuible a hipertensión pulmonar | Muerte del paciente corresponde a complicaciones secundarias de la Hipertensión pulmonar consignadas en la historia clínica. | Cualitativa dicotómica | No (0) Sí (1) |
| Grupo de Hipertensión pulmonar | Clasificación de la Hipertensión Pulmonar en grupo 1 o grupo 4. | Cualitativa nominal dicotomica | Grupo 1 (0) Grupo 4 (1) |
| Etiología de Hipertensión pulmonar del grupo 1 | Causa etiológica de la Hipertensión pulmonar del grupo 1. | Cualitativa nominal polinómica | Asociada a cardiopatía congénita (1) Asociada a colagenopatía (2) |

| | | | |
|---|--|---------------------------------|--------------------------------|
| | | | Asociada a VIH (3) |
| | | | Asociado a anorexígenos (4) |
| | | | Idiopática (5) |
| Fecha de inicio de los síntomas de Hipertensión Pulmonar | Primer momento en que se registran síntomas asociados a la hipertensión pulmonar. | Cuantitativa continua de fecha. | Números reales positivos |
| Fecha de diagnóstico de hipertensión pulmonar | Fecha de realización del cateterismo cardiaco derecho donde se confirma hipertensión pulmonar. | Cuantitativa continua de fecha. | Números reales positivos |
| Comorbilidades | | | |
| Comorbilidades | Presencia de otra enfermedad además de la hipertensión pulmonar. | Cualitativa dicotómica | No (0) Sí (1) |

| | | | |
|------------------------------|--|-------------|--------|
| Hipertensión arterial | Registrada en la historia clínica | Cualitativa | No (0) |
| | por el médico tratante. Definida según el VIII Joint National Committee como la elevación de cifras de tensión arterial >140/90 mmHg. | dicotómica | Sí (1) |
| Enfermedad coronaria | Registrada en la historia clínica | Cualitativa | No (0) |
| | por el médico tratante. Afección en donde se depositan ateromas dentro de las arterias coronarias. | dicotómica | Sí (1) |
| Diabetes Mellitus | Registrada en la historia clínica | Cualitativa | No (0) |
| | por el médico tratante. Trastorno metabólico, con concentraciones elevadas de glucosa en la sangre de manera crónica según los criterios diagnósticos ADA. | dicotómica | Sí (1) |
| Dislipidemia | Registrada en la historia clínica | Cualitativa | No (0) |
| | por el médico tratante. Trastorno cuantitativo o cualitativo de los lípidos y lipoproteínas en la sangre. | dicotómica | Sí (1) |

| | | | |
|--|---|-------------|--------|
| Tromboembolismo pulmonar | Registrada en la historia clínica por el médico tratante. | Cualitativa | No (0) |
| | Presencia de trombos en arterias pulmonares evidenciada en Gammagrafía de ventilación/perfusión o Angiotac de tórax. | dicotómica | Sí (1) |
| Trombosis venosa profunda | Registrada en la historia clínica por el médico tratante. | Cualitativa | No (0) |
| | Presencia de trombos en venas de miembros inferiores evidenciada en dúplex venoso de miembros inferiores. | dicotómica | Sí (1) |
| Enfermedad pulmonar obstructiva crónica | Registrada en la historia clínica por el médico tratante. | Cualitativa | No (0) |
| | Trastorno pulmonar en donde existe obstrucción de las vías respiratorias progresiva e irreversible evidenciado en espirometría. | dicotómica | Sí (1) |
| Enfermedad pulmonar intersticial difusa | Registrada en la historia clínica por el médico tratante. | Cualitativa | No (0) |
| | | dicotómica | Sí (1) |

| | | | |
|---|---|--------------------------------------|--|
| | Trastornos pulmonares en los cuales predomina la inflamación a nivel del intersticio pulmonar por tomografía de tórax. | | |
| Enfermedad del colágeno | Registrada en la historia clínica por el médico tratante. Se refiere a los trastornos autoinmunitarios, diagnosticado por Reumatología. | Cualitativa dicotómica | No (0) Sí (1) |
| Infección por virus de inmunodeficiencia adquirida | Registrada en la historia clínica por el médico tratante. Infección demostrada por medio de dos pruebas serológicas para el VIH. | Cualitativa dicotómica | No (0) Sí (1) |
| Diagnóstico de enfermedad del tejido conectivo | Registrada en la historia clínica por el médico tratante. | Cualitativa nominal polinómica | Colangitis biliar primaria (1) LES (2) Osler weber rendu (3) |

| | | | | |
|-----------------------------------|---|---------------------------|------------------|---|
| | | | | Hepatitis autoinmune (4) Esclerodermia (5) |
| Enfermedad renal crónica | Registrada en la historia clínica por el médico tratante. Definida por filtrado glomerular (FG) <60 ml/min/1.73m ² mantenido por lo menos 3 meses. | Cualitativa dicotómica | No (0) Sí (1) | |
| Enfermedad cerebrovascular | Registrada en la historia clínica por el médico tratante. Diagnostico mediante neuroimagen. | Cualitativa dicotómica | No (0) Sí (1) | |
| Neoplasia maligna conocida | Registrada en la historia clínica por el médico tratante. Diagnóstico por medio de imágenes o marcadores séricos. | Cualitativa dicotómica | No (0) Sí (1) | |
| Fibrilación auricular | Registrada en la historia clínica por el médico tratante. Diagnosticada mediante electrocardiografía. | Cualitativa dicotómica | No (0) Sí (1) | |

| | | | |
|--|---|--------------------------------------|--|
| Trombofilia conocida | Registrada en la historia clínica por el médico tratante. Propensión a desarrollar trombosis (Coágulos sanguíneos) debido a anormalidades en el sistema de la coagulación. Diagnóstico establecido por medio de marcadores séricos. | Cualitativa dicotómica | No (0) Sí (1) |
| Diagnóstico específico de trombofilia | Registrada en la historia clínica por el médico tratante. | Cualitativa nominal polinómica | Síndromes antifosfolípidos (1) Mutacion Factor V de Leiden (2) Deficit de proteína C (3) Deficit de proteína S (4) Deficit de antitrombina III (5) |

| | | | |
|--|---|--------------------------------|---|
| | | | No tiene diagnóstico establecido (6) |
| Cardiopatía congénita | Registrada en la historia clínica por el médico tratante. Alteraciones del corazón y los grandes vasos que se originan antes del nacimiento evidenciado en ecocardiografía. | Cualitativa dicotómica | No (0) Sí (1) |
| Tipo de cardiopatía congénita como causa de hipertensión pulmonar grupo 1 | Registrada en la historia clínica por el médico tratante. | Cualitativa nominal polinómica | CIA ostium primum (1) CIA ostium secundum (2) CIA-seno venoso (3) CIA – DAP (4) CIA -Ductus venoso (5) CIV (6) |
| Realización de cirugía de cardiopatía congénita con hipertensión pulmonar | Registrada en la historia clínica. | Cualitativa dicotómica | No (0) Sí (1) |

Variables clínicas

| | | | |
|------------------------|---|-------------------------|--------------------------------------|
| Clase funcional | <p>La clasificación funcional de la organización mundial de la salud (WHO por sus siglas en inglés) proporciona una clasificación de la severidad de la falla cardiaca. Divide a los pacientes en cuatro categorías o clases, en función de su limitación al ejercicio físico.</p> <p>Clase funcional I: Asintomáticos; sin limitación a la actividad física habitual.</p> <p>Clase funcional II: Síntomas leves y ligera limitación a la actividad física habitual. Asintomático en reposo.</p> <p>Clase funcional III: Marcada limitación a la actividad física, incluso siendo inferior a la</p> | Cualitativa discreta | I (1) II (2) III (3) IV (4) |
|------------------------|---|-------------------------|--------------------------------------|

| | | | |
|-----------------------|---|-------------|--------|
| | habitual. Solo asintomático en reposo. | | |
| | Clase funcional IV: Limitación severa, con síntomas incluso en reposo. | | |
| Disnea | Registrado en la historia clínica | Cualitativa | No (0) |
| | como sensación subjetiva de malestar que frecuentemente se origina en una respiración deficiente. | dicotómica | Sí (1) |
| Dolor torácico | Registrado en la historia clínica. | Cualitativa | No (0) |
| | Molestia anómala localizada en el tórax, entre el diafragma y la base del cuello | dicotómica | Sí (1) |
| Sincope | Registrado en la historia clínica. | Cualitativa | No (0) |
| | Pérdida súbita de la consciencia y de tono postural, de duración breve, con recuperación espontánea sin necesidad de maniobras de reanimación | dicotómica | Sí (1) |

| Variables diagnósticas | | | |
|--|--|--------------------------|-------------------|
| BNP (péptido natriurético cerebral o péptido natriurético tipo B) | Marcador sérico que refleja la condición actual de la función ventricular, son utilizados para la detección y diagnóstico de la Falla Cardíaca y puede ser útil para establecer el pronóstico del curso de la enfermedad; se encuentran marcadamente elevado en los pacientes con peor pronóstico. | Cuantitativa continua | Números Reales |
| NTproBNP (Propéptido natriurético cerebral N-terminal) | Marcador sérico que refleja la condición actual de la función ventricular, son utilizados para la detección y diagnóstico de la Falla Cardíaca y puede ser útil para establecer el pronóstico del curso de la enfermedad; se encuentran marcadamente elevado en los pacientes con peor pronóstico. | Cuantitativa continua | Números Reales |

| | | | | |
|--|--|---------------------------|------------------|-----|
| Angiotomografía computarizada de Tórax | Es una variante de la tomografía computarizada que utiliza una técnica de angiografía para visualizar el flujo de los vasos arteriales pulmonares. | Cualitativa dicotómica | No Sí (1) | (0) |
| Defectos de llenado en la angiotomografía pulmonar | Reportados en la angiotomografía computarizada de Tórax. | Cualitativa dicotómica | No (0) Sí (1) | |
| Gammagrafía pulmonar de perfusión | Es la técnica que permite el estudio de la distribución regional de la perfusión pulmonar mediante la utilización de radiofármacos. | Cualitativa dicotómica | No (0) Sí (1) | |
| Defectos perfusorios en la Gammagrafía pulmonar de perfusión. | Determinar si existen defectos de perfusión pulmonar en la Gammagrafía. | Cualitativa dicotómica | No Sí (1) | (0) |
| Prueba de Marcha de 6 minutos. | Prueba de ejercicio submáxima que consiste en medir la distancia máxima que puede recorrer un sujeto durante 6 | Cualitativa dicotómica | No (0) Sí (1) | |

| | | | |
|--|---|------------------------|------------------|
| | minutos. Se utiliza ampliamente para conocer la evolución y calidad de vida de pacientes con enfermedades cardiorrespiratorias. | | |
| Distancia total recorrida en la prueba de Marcha de 6 minutos | Distancia recorrida en metros en 6 minutos. | Cuantitativa continua | Números Reales |
| Saturación de oxígeno mínima en la prueba de marcha 6 minutos | Valor mínimo de Saturación de oxígeno no invasiva registrada en la prueba de marcha en 6 minutos | Cuantitativa continua | Números Reales |
| Prueba de esfuerzo Cardiopulmonar | La prueba de esfuerzo cardiopulmonar permite el análisis integrado de la respuesta al ejercicio y evalúa la reserva funcional de los sistemas implicados en la misma. | Cualitativa dicotómica | No (0) Sí (1) |
| Consumo de VO2 en prueba de esfuerzo | Cantidad máxima de oxígeno adicional para dar la suficiente energía a partir de fuentes | Cuantitativa continua | Números Reales |

| | | | |
|---|---|---------------------------|-------------------|
| Cardiopulmonar (mL/kg/min). | anaeróbicas resultando en la acumulación de ácido láctico en el plasma. | | |
| Equivalente ventilatorio VE/VCO₂ (l/min). | Representa la cantidad de ventilación requerida para el consumo de un litro de oxígeno y refleja la eficacia ventilatoria. Se mide como la relación del volumen de gas espirado por minuto con el volumen de oxígeno consumido por minuto (es decir, VE/VO ₂) | Cuantitativa continua | Números Reales |
| Ecocardiograma Transtorácico Transesofágico. | Prueba diagnóstica que ofrece y/o una imagen en movimiento del corazón mediante ultrasonidos, y proporciona información acerca de la forma, tamaño, función, fuerza del corazón, movimiento y grosor de sus paredes y el funcionamiento de sus válvulas, la circulación pulmonar y sus presiones, la | Cualitativa dicotómica | No (0) Sí (1) |

| | | | |
|--|--|------------------------|--------------------|
| | porción inicial de la aorta y ver si existe derrame pericárdico. | | |
| Fracción de eyección del ventrículo izquierdo. | Mide la disminución del volumen del ventrículo izquierdo del corazón en sístole con respecto a la diástole, en ecocardiografía. | Cuantitativa discreta | Números naturales. |
| Presencia de derrame pericárdico. | Acumulación anormal de líquido en la cavidad pericárdica. | Cualitativa dicotómica | No (0) Sí (1) |
| TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursión) por sus siglas en inglés). | Es una medida de la distancia que recorre el anillo tricúspide durante la sístole a lo largo del plano longitudinal como medida de disfunción ventricular derecha. | Cuantitativa discreta | Números naturales. |
| Presión sistólica de la arteria pulmonar por Ecocardiografía (PsAP). | Se realiza por medio del ecocardiograma mediante la estimación de la presión auricular derecha y del jet de regurgitación trans-tricúspideo. | Cuantitativa continua | Números Reales |

| | | | |
|---|---|-----------------------|----------------|
| Presión sistólica de la arteria pulmonar por cateterismo derecho. (milímetros de mercurio mmHg). | Estimación hemodinámica de la presión sistólica de la arteria pulmonar por cateterismo derecho. | Cuantitativa continua | Números Reales |
|---|---|-----------------------|----------------|

| | | | |
|--|--|-----------------------|----------------|
| Presión diastólica de la arteria pulmonar por cateterismo derecho. (milímetros de mercurio mmHg). | Estimación hemodinámica de la presión diastólica de la arteria pulmonar por cateterismo derecho. | Cuantitativa continua | Números Reales |
|--|--|-----------------------|----------------|

| | | | |
|---|---|-----------------------|----------------|
| Presión media de la arteria pulmonar. (milímetros de mercurio mmHg). | Estimación hemodinámica de la presión media de la arteria pulmonar por cateterismo derecho. | Cuantitativa continua | Números Reales |
|---|---|-----------------------|----------------|

| | | | |
|--|--|------------------------|------------------|
| Presión media de la arteria pulmonar entre 25 a 30 (milímetros de mercurio mmHg). | Estimación hemodinámica de la presión media de la arteria pulmonar por cateterismo derecho | Cualitativa dicotómica | No (0) Sí (1) |
|--|--|------------------------|------------------|

| | | | |
|--|--|---------------------------|-------------------|
| Presión media de la arteria pulmonar entre 30 a 35 (milímetros de mercurio mmHg). | Estimación hemodinámica de la presión media de la arteria pulmonar por cateterismo derecho | Cualitativa dicotómica | No (0) Sí (1) |
| Presión media de la arteria pulmonar mayor a 35 (milímetros de mercurio mmHg). | Estimación hemodinámica de la presión media de la arteria pulmonar por cateterismo derecho | Cualitativa dicotómica | No (0) Sí (1) |
| Presión en cuña de la arteria pulmonar. (milímetros de mercurio mmHg). | Estimación hemodinámica de la presión en cuña pulmonar por cateterismo derecho. | Cuantitativa continua | Números Reales |
| Gasto cardiaco. | Gasto cardíaco expresado en litros minuto sobre metro cuadrado de área corporal total. | Cuantitativa continua | Números Reales |
| Resistencia vascular pulmonar (Unidades Wood). | Fuerzas que se oponen al flujo a través del lecho vascular pulmonar. | Cuantitativa continua | Números Reales |

| | | |
|--|--|--|
| | | |
| Test de vasoreactividad en cateterismo. | Medición en cateterismo cardiaco posterior a la administración de vasodilatador pulmonar en donde se observa disminución de la PAPm al menos de 10 mmHg hasta llevar la PAPm a un valor absoluto de 40 mmHg, acompañado o no de incremento en el GC. | Cualitativa No (0) dicotómica Sí (1) |
| Tratamiento | | |
| Tiempo de tratamiento. | Tiempo en años de manejo con vasodilatador pulmonar específico | Cuantitativa Números Reales continua |
| Tratamiento de base para hipertensión pulmonar. | Manejo con vasodilatador pulmonar específico. | Cualitativa Inhibidor de la fosfodiesterasa 5 (1) Prostanoide inhalado (2) Prostanoide intravenoso (3) discreta |

| | | | | |
|-------------------------------|---|------------|---------------------------|---|
| | | | | Prostanoide subcutáneo (4) Estimulante del guanilato ciclase (5) Antagonista de los receptores de endotelina (6) |
| Terapia farmacológica. | Manejo con vasodilatador pulmonar específico. | | Cualitativa dicotómica | Monoterapia (1) Terapia combinada (2) |
| Anticoagulación. | Bajo anticoagulante. | medicación | Cualitativa discreta | Dabigatran (1) Rivaroxabán (2) Apixaban (3) Warfarina (4) Heparina de bajo peso molecular (5) Heparina sódica (6) |

| | | | | |
|---|---|------------------------|------------------|---------------------|
| | | | | Fondaparinox (7) |
| Tromboendarterectomía pulmonar. | Es una cirugía indicada para el tratamiento de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. | Cualitativa dicotómica | No (0) Sí (1) | |
| Oxigenoterapia domiciliaria crónica. | Uso terapéutico del oxígeno. | Cualitativa dicotómica | No (0) Sí (1) | |

7.7 Recolección de datos

Posterior a contar con el aval del comité de ética de las diferentes instituciones a estudio, se solicitó la base de datos en ambas instituciones a través de la tamización en registros electrónicos seleccionando las historias clínicas con código diagnóstico a su egreso de hipertensión pulmonar primaria según el CIE-X. Se seleccionaron 519 historias de las cuales se excluyeron 420. Las razones de exclusión de historias clínicas correspondieron a: 177 con diagnóstico incorrecto de hipertensión pulmonar, 159 correspondientes a HP del grupo 2, 18 a grupo 3, 35 sin confirmación diagnóstica por cateterismo, 27 de pacientes pediátricos y 4 de pacientes con nacionalidad extranjera. Se incluyeron 99 pacientes que cumplieron todos los criterios de inclusión, de los cuales 64 correspondieron a hipertensión arterial pulmonar y 35 a hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.

Se registraron las variables de interés previamente establecidas en los instrumentos de recolección y posteriormente los datos fueron digitados por dos personas diferentes anteriormente

DESCRIPCIÓN DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR EN SANTANDER 53

entrenadas en el uso de la hoja de cálculo de Excel y la creación de base de datos, estos datos fueron comparados para detectar errores de tipificación por comandos duplicados. Después de esta verificación, los datos fueron exportados y analizados con STATA 14.

| CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y SOCIODEMOCRÁFICA DE UNA POBLACIÓN DE PACIENTES CON HIPERTENSIÓN PULMONAR DEL NORORIENTE COLOMBIANO (ESTUDIO REHINO) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|--|------------|-------|-------------|--------------------------|---|------------|---------------------|------|-------------|--------|-----|-------------|--|------|---|---|--|--|-------------------------|--|--|--|--|--|
| UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER FACULTAD DE SALUD - ESCUELA DE MEDICINA DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA BUCARAMANGA | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| A. IDENTIFICACIÓN | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Nombre | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Cédula | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Dirección | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Teléfono paciente | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Fijo | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Cel | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Fecha nacimiento | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | Estat. cumplida en años | | | | | |
| Lugar naci. | | | | | | | | | | Procedencia | | | | | Raza | | | | | | | | | | |
| E.Civil | | CO | SA | VI | SEP | Ocupación | | | | | Género | | | | | F | M | | | | | | | | |
| E.Escolaridad | | Anaf | | Prim | Sec | Ter | Sec | Univ | Univ | Fes | | | | | | | | | | | | | | | |
| E.División familiar | | Solo | Parja | | Pa | Solteros | | Trabaja actualmente | | SI | NO | | | | | | | | | | | | | | |
| E.Etnia | | | | | | | E.Regional | | Cont | Sub | Est | Ext | Vine | | | | | | | | | | | | |
| E.Fecha de toma de datos | | DD | MM | AA | Nombre del investigador: | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| B. ANTECEDENTES PATOLÓGICOS | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| E.gripa | | SI | NO | Observación | | E.vih | | | | | SI | NO | Observación | | | | | | | | | | | | |
| E.tvp | | SI | NO | Observación | | E.reflujo gastroesofágico | | | | | SI | NO | Observación | | | | | | | | | | | | |
| E.tap | | SI | NO | Observación | | E.otros | | | | | SI | NO | Observación | | | | | | | | | | | | |
| E.Falta cardíaca | | SI | NO | Observación | | | | | | | SI | NO | Observación | | | | | | | | | | | | |
| E.neoplasia | | SI | NO | Observación | | HISTORIA DE HIPERTENSIÓN PULMONAR | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| E.Trombofilia | | SI | NO | Observación | | E.Diagnóstico con subterfugio izquierdo | | | | | SI | NO | Fecha | | | | | | | | | | | | |
| E.Enfermedad del colágeno | | SI | NO | Observación | | E.Años de diagnóstico | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| FECHA DATOS | | DILIGENCIA | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| C. ANTECEDENTES TOXICOLÓGICOS | | | | | | | | | | | | |
|---|---|----|--------|-------------------|----|----|------------------------------------|----|----|----|-------|---------|
| 81. Ha fumado usted alguna vez en su vida | SI | | | NO | | | 82. Edad inicio de Tabaquismo | | | | | |
| 83. Fuma actualmente | SI | | | NO | | | 84. Reduccion consumo | SI | | | NO | |
| 85. Tabaquismo Pasivo | SI | | | NO | | | 81. Tiempo de tabaquismo | | | | meses | años |
| Índice Tabáquico | No. Cigarrillos día X No. Años de Fumador(1) / 25 = | | | | | | | | | | | Puntaje |
| 83. Exposición huido de leña | SI | | | NO | | | 84. Tiempo de exposición | | | | | |
| 84. Exposición ocupacional | SI | | | NO | | | 85. Clase de exposición | | | | | |
| Consumo de otras sustancias psicoactivas | SI | | | NO | | | 86. Clase de sustancia psicoactiva | | | | | |
| D. ANTECEDENTES QUIRÚRGICOS Y PROCEDIMIENTOS | | | | | | | | | | | | |
| 87. Trombo endarterectomía | NO | SI | DD | MM | AA | DD | 88. Otros | NO | SI | DD | MM | AA |
| 84. Droc | | | | | | DD | 89. Otros | | | | | DD |
| E. ANTECEDENTES FARMACOLÓGICOS | | | | | | | | | | | | |
| MEDICAMENTOS PARA EL MANEJO DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR | | | | | | | | | | | | |
| Medicamento | SI | NO | Dosis | Tiempo de consumo | | | | | | | | |
| Inhibidor de la fosfodiesterasa 5 | | | | | | | | | | | | |
| Prostanoides inhalado | | | | | | | | | | | | |
| Prostanoides intravenoso | | | | | | | | | | | | |
| Estimulante de la guanilatocilasa | | | | | | | | | | | | |
| Antagonista de los receptores de endotelina | | | | | | | | | | | | |
| Óxido | | | | | | | | | | | | |
| Tipo de terapia | Monoterapia | | | Terapia Combinada | | | Observaciones | | | | | |
| Ha requerido discontinuar fármacos | SI | NO | Cuál ? | | | | | | | | | |
| MEDICAMENTOS ANTICOAGULANTES | | | | | | | | | | | | |
| Medicamento | SI | NO | Dosis | Tiempo de consumo | | | | | | | | |
| Dabigatran | | | | | | | | | | | | |
| Rivaroxaban | | | | | | | | | | | | |
| Apixaban | | | | | | | | | | | | |
| Warfarina | | | | | | | | | | | | |
| Heparina de bajo peso molecular | | | | | | | | | | | | |
| Heparina cálcica | | | | | | | | | | | | |
| Heparina sódica | | | | | | | | | | | | |

Figura 2. Instrumento de recolección de datos utilizado en la recolección de datos REHINO

7.8 Análisis de los resultados

El análisis estadístico se realizó mediante un análisis descriptivo de cada una de las variables a estudio. Para las variables continuas se estimaron promedios con desviaciones estándar, y medianas con rangos intercuartílicos, para las variables categóricas se estimaron proporciones.

7.9 Ventajas y limitaciones del estudio

En cuanto a las **ventajas** del diseño, se puede concluir:

- Es un estudio que puede realizarse en un tiempo corto, sencillo de llevar a cabo y con bajo presupuesto.
- Permite caracterizar la frecuencia de determinadas variables de interés en la hipertensión pulmonar y evaluar la experiencia propia.
- Son el primer paso para la realización de estudios prospectivos y analíticos con mayor número de pacientes que permitan generar hipótesis y asociaciones.

Varias **limitaciones** habría que reconocer para este tipo de estudio al ser de tipo descriptivo.

- No podemos establecer la relación de causalidad, como tampoco establecer una secuencia temporal frente a la variable dependiente principal.
- Alta probabilidad de sesgo de información por errores en la información consignada en las historias clínicas por terceros, así como pérdidas de muchas variables de interés clínico.
- No se puede identificar el riesgo de futuros eventos ni establecer predicciones.

8 Potenciales beneficiarios de los resultados

Se espera que con el mayor conocimiento en la epidemiología local de la hipertensión pulmonar y de las variables que se relacionan con su severidad, se pueda establecer una línea de base para una más temprana y mejor clasificación de los casos, contribuyendo de tal forma a un manejo y seguimiento más oportuno de la enfermedad.

Esta investigación ayuda a consolidar el trabajo interdisciplinario entre el grupo de investigación MEDITA de la escuela de medicina de la UIS, y el grupo de investigación EMICON, así como con otras instituciones especializadas en las patologías respiratorias y Falla Cardíaca como lo son el Instituto Neumológico del Oriente, la Fundación Cardiovascular de Colombia y el Hospital Internacional de Colombia, fortaleciendo la línea de investigación en Hipertensión Pulmonar en la región.

Esta investigación hace parte de la HAP RED COLOMBIA, una red que busca la caracterización multistitucional de pacientes con HAP en Colombia, lo que permitirá resolver interrogantes epidemiológicos, desarrollar investigaciones propias, y mejorar el conocimiento sobre la enfermedad.

Forma parte de la tesis de grado de una estudiante de la especialización en medicina interna, quien fue la encargada principal de la estructuración del protocolo, coordinación de la prueba piloto, recolección de los pacientes, tabulación de bases, análisis parcial de los datos y redacción de artículos para publicación.

Se realizaron varias presentaciones de los resultados en congresos nacionales e internacionales, y se encuentran en redacción dos artículos para envío a revistas indexadas.

Mediante este trabajo de investigación, se espera generar cambios en la práctica clínica de la atención de los pacientes con Hipertensión Pulmonar. Adicionalmente, sensibilizar a las distintas áreas del servicio para continuar con el registro riguroso, de las variables de interés en la historia clínica para ampliar el estudio en el mediano y largo plazo, que permita llevar a cabo estudios e investigaciones en el área.

Se espera que las instituciones de salud de la región puedan utilizar la información suministrada para construir guías o protocolos que permitan normalizar el manejo de la hipertensión pulmonar.

9 Consideraciones éticas

Al ser un estudio retrospectivo que utilizó datos de las historias clínicas, sin realizar ningún contacto con pacientes se consideró un estudio sin riesgo. Se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki del 2000 y la legislación colombiana según Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud, cumpliendo con los requisitos estipulados en el artículo 11. Se respetó el principio de confidencialidad al incluir los pacientes en una base de datos con una nomenclatura predeterminada de modo que no se permitiese la identificación directa de ellos, dejando como garante el almacenamiento y custodia de los formatos de recolección de datos en donde se encuentra la información clínica de los pacientes, en archivos clasificados, estableciendo previamente que dicha información solo estaría a cargo del grupo de investigación, para estudios relacionados con temas similares, no pudiendo ser usada para generar beneficios económicos.

Por último, este trabajo fue sometido para aprobación de los Comités de Ética de la Universidad Industrial de Santander UIS, del instituto Neumológico del oriente y de la Fundación Cardiovascular y el Hospital Internacional de Colombia previo al inicio de su ejecución, sirviendo como garantes de la adherencia a los compromisos éticos en toda investigación conducida en dichas instituciones.

10 Presupuesto

Los gastos incluidos dentro del presupuesto inicial se resolvieron mediante un modelo de autofinanciación a cargo de los investigadores vinculados al proyecto.

| Presupuesto global de la propuesta por fuentes de financiación | | | | | | | |
|--|---|---------------------|------------|--------------------|-------------------------|--------------------|-------------|
| Item Num. | Rubro | Financiación | UIS | | Otra(s) Institución(es) | | Total |
| | | | Especie | Efectivo | Especie | Efectivo | |
| 1 | Personal | \$5.000.000 | | | | | \$5.000.000 |
| 2 | Alquiler de Equipos | \$500.000 | | | | | \$500.000 |
| 3 | Licencia de Software | \$1.000.000 | | | | | \$1.000.000 |
| 4 | Papelería y Útiles de escritorio | \$1.000.000 | | | | | \$1.000.000 |
| 5 | Bibliografía | \$1.000.000 | | | | | \$1.000.000 |
| 6 | Salidas de Campo | \$1.000.000 | | | | | \$1.000.000 |
| 7 | Publicaciones en revistas | | | | | \$2.000.000 | \$2.000.000 |
| 8 | Divulgación y socialización de resultados | | | \$1.000.000 | | \$3.000.000 | \$4.000.000 |
| 9 | Participación en eventos académicos | \$3.000.000 | | | | | \$3.000.000 |
| 10 | Otros | \$1.000.000 | | | | | \$1.000.000 |
| Total | | \$13.500.000 | \$0 | \$1.000.000 | \$0 | \$5.000.000 | |

Figura 3. Resumen de costos presupuestados en el protocolo de investigación.

12 Resultados

Del proceso de selección, se identificaron las historias clínicas de 519 pacientes con código diagnóstico de Hipertensión pulmonar primaria, de las cuales al aplicar los criterios de inclusión y exclusión se excluyeron 420 e incluyeron 99 pacientes de los cuales 64 correspondieron a hipertensión arterial pulmonar o de grupo 1 y 35 pacientes a hipertensión pulmonar tromboembólica crónica o grupo 4, (ver figura 5).

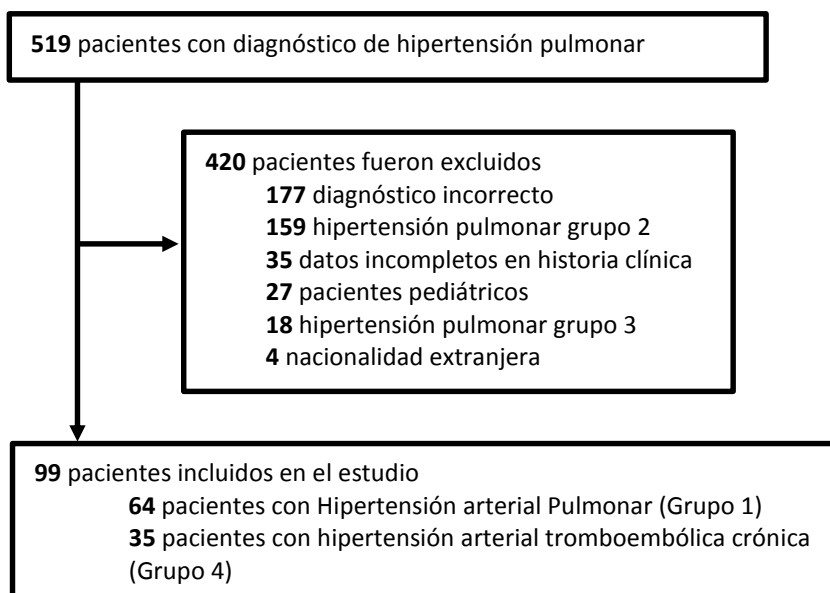


Figura 5. Diagrama de selección de los pacientes incluidos en el estudio

12.1 Resultados en pacientes con hipertensión arterial pulmonar (Grupo 1)

Las características de base de los pacientes con HAP se muestran en la tabla 2. En cuanto a las variables sociodemográficas, el 87.5% fueron mujeres, con una edad promedio al momento del diagnóstico de 39.8 ± 15.7 años y una mediana de tiempo desde los síntomas hasta el cateterismo cardiaco derecho de 11 (RIQ 25.5) meses. Al momento de la recolección de los datos el 30% de los pacientes habían fallecido, información obtenida consultando la Base de Datos Única de Afiliados BDUA del Sistema General de Seguridad Social en Salud la cual se actualiza según los reportes realizados por las Empresas Promotoras de Salud – EPS, sin embargo, la causa de la muerte no pudo ser determinada. La procedencia en el 65.6% era del área urbana, estando el 57.8% de los pacientes afiliados al régimen de seguridad social en salud de tipo subsidiado y en cuanto al estado civil, el 59.36% de los pacientes encontraba sin pareja.

Dentro de la clasificación etiológica del grupo 1 se pudo establecer que la causa más frecuente de HAP fue la asociada a cortocircuitos por cardiopatía congénita en el 65.6% de los pacientes, en donde la anomalía más frecuente fue la comunicación auricular tipo ostium secundum en el 64.2%, seguida de comunicación interventricular en el 14.2%, ductus arterioso persistente y CIA tipo seno venosos en el 7.8% cada clase, comunicación auricular tipo ostium primum en el 4.7% y ductus venoso en el 2.2%. En el 20.9% se había realizado corrección de cardiopatía congénita posterior al diagnóstico de hipertensión pulmonar con valores de $RVP > 4.6$ Uw, (Manes et al., 2014). Como segunda causa más frecuente de HAP se encontró la forma idiopática en el 20.3% de los casos, y finalmente asociada a enfermedad del tejido conectivo, infección por VIH e ingesta de anorexígenos en el 4.6% en cada condición clínica. La comorbilidad más frecuente fue la presencia de hipertensión arterial en el 22%, seguida de fibrilación auricular en el 15.8%,

enfermedad pulmonar obstructiva crónica en el 11.1%, y diabetes mellitus tipo 2, enfermedad cerebrovascular y embolia pulmonar en el 4.7% de los casos respectivamente. En cuanto al estado funcional, solo el 1.6% se encontraba en clase funcional I, 35% en clase funcional II, 53.3% en clase funcional III, y 10% en clase funcional IV. Respecto a los síntomas referidos, el 93.7% de los pacientes manifestaba disnea, seguida de dolor torácico y síncope en el 21.8% y 17.1% de los casos respectivamente.

Tabla 2.**Características de base de los pacientes con HAP**

| Variable | N | Media \pm DS o n y (%) |
|--|----|--------------------------|
| Edad al diagnóstico [años] | 64 | 39.8 \pm 15.7 |
| Tiempo de síntomas al diagnóstico [meses]* | 64 | 11 (RIQ 25.5) |
| Género [Femenino n (%)] | 64 | 56 (87.5%) |
| IMC [kg/m ²] ‡ | 50 | 23.3 \pm 5.0 |
| Vivos | 64 | 45 (70%) |
| Estado civil | | |
| Soltero | 64 | 37 (57.8%) |
| Casado | 64 | 21 (32.8%) |
| Unión libre | 64 | 5 (7.8%) |
| Viudo | 64 | 1 (1.56%) |
| Residencia | | |
| Zona urbana | 64 | 42 (65.6%) |

| | | |
|---|----|------------|
| Zona rural | 64 | 22 (34.3%) |
| Régimen de Salud | | |
| Subsidiado | 64 | 37 (57.8%) |
| Contributivo | 64 | 20 (31.2%) |
| Prepagada | 64 | 7 (10.9%) |
| Etiología Hipertensión Pulmonar grupo 1 | | |
| Cardiopatía congénita | 42 | (65.6%) |
| CIA Ostium Secundum | 27 | (64.2%) |
| CIV | 6 | (14.2%) |
| DAP | 3 | (7.1%) |
| CIA seno venoso | 3 | (7.1%) |
| CIA Ostium primum | 2 | (4.7%) |
| Ductus venoso | 1 | (2.2%) |
| Corrección quirúrgica del defecto con RVP > 4.6 Uw ** | 62 | 13 (20.9%) |
| Idiopática | 13 | (20.3%) |
| Asociada a enfermedad de tejido conectivo | 3 | (4,6%) |
| Asociado a VIH | 3 | (4,6%) |
| Asociada a consumo de anorexígenos | 3 | (4,6%) |
| Comorbilidades | 63 | |
| Hipertensión arterial | 14 | (22.2%) |
| Fibrilación auricular | 10 | (15.8%) |
| EPOC | 7 | (11.1%) |

| | |
|--|------------------|
| Diabetes mellitus | 3 (4.7%) |
| ECV | 3 (4.7%) |
| TEP | 3 (4.7%) |
| Dislipidemia | 2 (3.1%) |
| Trombofilia | 1 (1.5%) |
| Clase funcional OMS § | 60 |
| I | 1 (1.6%) |
| II | 21 (35.0%) |
| III | 32 (53.3%) |
| IV | 6 (10.0%) |
| Síntomas | 64 |
| Disnea | 60 (93.7%) |
| Dolor torácico | 14 (21.8%) |
| Sincope | 11 (17.1%) |
| Parámetros clínicos | |
| BNP [pg/ml] | 20 412 ± 440 |
| NT proBNP [pmol/L] | 4 2424.8 ± 911.3 |
| Distancia caminada en 6 minutos [metros] | 11 297,3 ± 113,9 |
| VO2 pico [ml/kg/min] | 9 12.3 ± 4.4 |
| VE/VCO2 | 6 45 ± 7.3 |

**Se describen los valores de mediana y rango intercuartílico*

‡ *El índice de masa corporal se calcula dividiendo el peso en kilogramos por el cuadrado de la altura en metros*

***Corrección quirúrgica del defecto congénito posterior al diagnóstico de hipertensión pulmonar con valores de RVP mayores de 4.6 U. Wood.*

§ *La clase funcional (OMS) tiene rangos del I al IV, los números más altos representa mayor limitación funcional.*

Siglas: CIV: Comunicación interventricular, DAP: Ductus arterioso persistente, VIH: Virus de inmunodeficiencia adquirida, EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, ECV: enfermedad cerebrovascular, TEP: Tromboembolismo pulmonar. NT proBNP: N-terminal del Péptido natriurético cerebral. Uw: Unidades Wood.

En los parámetros de clasificación de riesgo, pocos pacientes contaban con datos en su registro, sin embargo, de los casos en que pudieron ser tomados de la historia clínica, 38% de los pacientes contaban con medición de péptido natriurético tipo B con un valor promedio 412 ± 440.0 pg/ml. Solo 11 pacientes tenían registrada prueba de marcha de 6 minutos, con una distancia caminada de 297 ± 113 metros y una saturación mínima de $78 \pm 8\%$. A 7 pacientes se les realizó prueba de esfuerzo cardiopulmonar, con un consumo de oxígeno pico de 12.3 ± 4.4 ml/kg/min y equivalente ventilatorio (VE/VCO₂) de 45.0 ± 7.3 .

El 85% de los pacientes tenía registrado variables de ecocardiografía a su diagnóstico (ver tabla 3), con una función ventricular izquierda conservada medida por fracción de eyección del ventrículo izquierdo en promedio de $55.7 \pm 8.7\%$, en el 46% de pacientes en quienes se registró el TAPSE como marcador de disfunción ventricular derecha se encontró disminuido con un valor de

15.8 ± 5.89 cms; se encontraron presiones sistólicas de la arteria pulmonar severamente aumentadas con un valor de 84.3 ± 20.9 mmHg y el 20% presentaban derrame pericárdico como un marcador de mal pronóstico.

Tabla 3.

Variables ecocardiográficas y hemodinámicas invasivas basales de pacientes con HAP

| Variable | N | Media ± DS o n y (%) |
|--|----|----------------------|
| Ecocardiografía basal | | |
| FEVI [%] | 54 | 55.7 ± 8.7 |
| TAPSE [centímetros] | 29 | 15.8 ± 5.9 |
| Presión sistólica pulmonar [mmHg] | 51 | 84.3 ± 20.9 |
| Derrame pericárdico | 54 | 11 (20.3%) |
| Hemodinámica medida por cateterismo cardiaco derecho. | | |
| PAP media [mmHg] | 64 | 58.1 ± 17.8 |
| PAPm 25-30 [mmHg] | | 3 (4.6%) |
| PAPm > 35 [mmHg] | | 61 (95.3%) |
| Presión de oclusión de la arteria pulmonar [mmHg] | 37 | 12.8 ± 5.6 |

| | | |
|---|----|-----------------|
| Gasto cardiaco [L/min] | 43 | 3.9 ± 2.2 |
| Índice cardiaco [L/min/m ² mediana -RIQ] | 38 | 2.26 (RIQ 1.47) |
| Resistencia vascular pulmonar [U Wood] | 52 | 16.0 ± 11.0 |
| Test de vasoreactividad pulmonar positivo | 56 | 12 (21.4%) |

Siglas: FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo. TAPSE: Excursión sistólica del anillo tricúspide

En cuanto a las variables hemodinámicas invasivas basales, el 21.4% de los pacientes presentaban test de vasoreactividad positivo, valores de presión sistólica de la arteria pulmonar de 93.6 ± 24.8 mmHg, presión diastólica de la arteria pulmonar de 36.3 ± 15.4 mmHg, presión media de arteria pulmonar en 58.1 ± 17.8 mmHg, presión capilar pulmonar de 12.8 ± 5.6 mmHg, índice cardiaco de 2.26 (RIQ 1.47) L/min/m² y resistencia vascular pulmonar de 16.0 ± 11.0 U Wood. La PAPm se estratificó para determinar la prevalencia de la gravedad de la HAP, encontrando que el 95.3% de los pacientes presentaron PAPm > a 35 mmHg, el 4.6% PAPm entre 30-35 mmHg y ningún paciente con valores menores a 30 mmHg (ver tabla 4). En cuanto a las variables asociadas a HAP grave, el 32% de los pacientes había fallecido, el 85% correspondía al género femenino, como etiología más frecuente se encontró la cardiopatía congénita en el 65.5%, predominando la CIA tipo ostium secundum en el 42.6% seguida de CIV en el 9.8%, CIA seno venoso 4.9%, CIA ductus arterioso persistente 4.9%, y CIA ostium primum 3.2%. En segundo lugar, se encontró la

HAP idiopática en el 19.6% de los casos, y en menor proporción la HAP asociada a ETC, VIH y consumo de anorexígenos en el 4.9% respectivamente. En cuanto a la clase funcional, solo el 1.6% se encontró en clase funcional I, el 36% en clase funcional II, el 52.4% en clase funcional III y el 9.8% en clase funcional IV. En cuanto a los parámetros clínicos, los estudios realizados correspondieron todos a pacientes clasificados como graves, por lo que no difieren en sus valores respecto a la tabla 1.

Tabla 4.**Características de los pacientes con hipertensión arterial pulmonar grave**

| Variable | N | Media \pm DS o n y (%) |
|--|----|--------------------------|
| Mortalidad | 61 | 20 (32.7%) |
| Género [Femenino n (%)] | 61 | 52 (73,7%) |
| Etiología Hipertensión Pulmonar grupo 1 | | |
| Cardiopatía congénita | 61 | 40 (65,5%) |
| CIA Ostium Secundum | 61 | 26 (42.6%) |
| CIV | 61 | 6 (9.8%) |
| CIA tipo seno venoso | 61 | 3 (4.9%) |
| CIA ductus arterioso persistente | 61 | 3 (4.9%) |
| CIA tipo Ostium primum | 61 | 2 (3.2%) |
| Idiopática | 61 | 12 (19.6%) |

| | | |
|---|----|------------|
| Asociada a enfermedad de tejido conectivo | 61 | 3 (4.9%) |
| Asociado a VIH | 61 | 3 (4.9%) |
| Asociada a consumo de anorexígenos | 61 | 3 (4.9%) |
| Clase funcional OMS | | |
| I | 61 | 1 (1.6%) |
| II | 61 | 22 (36.0%) |
| III | 61 | 32 (52.4%) |
| IV | 61 | 6 (9.8%) |

En cuanto al tratamiento de la enfermedad, el 90.6% de los pacientes recibía tratamiento vasodilatador pulmonar, en monoterapia en el 50% de los casos, siendo sildenafil el fármaco más frecuente en el 44.8%, seguido de bosentan en el 37.9%, análogos de prostaglandina en el 10%, los cuales correspondieron a epoprostenol en dos pacientes e Iloprost en un paciente, finalmente dos pacientes recibieron tratamiento con nifedipina (6.9%) y ningún paciente recibió Riociguat (ver figura 6).

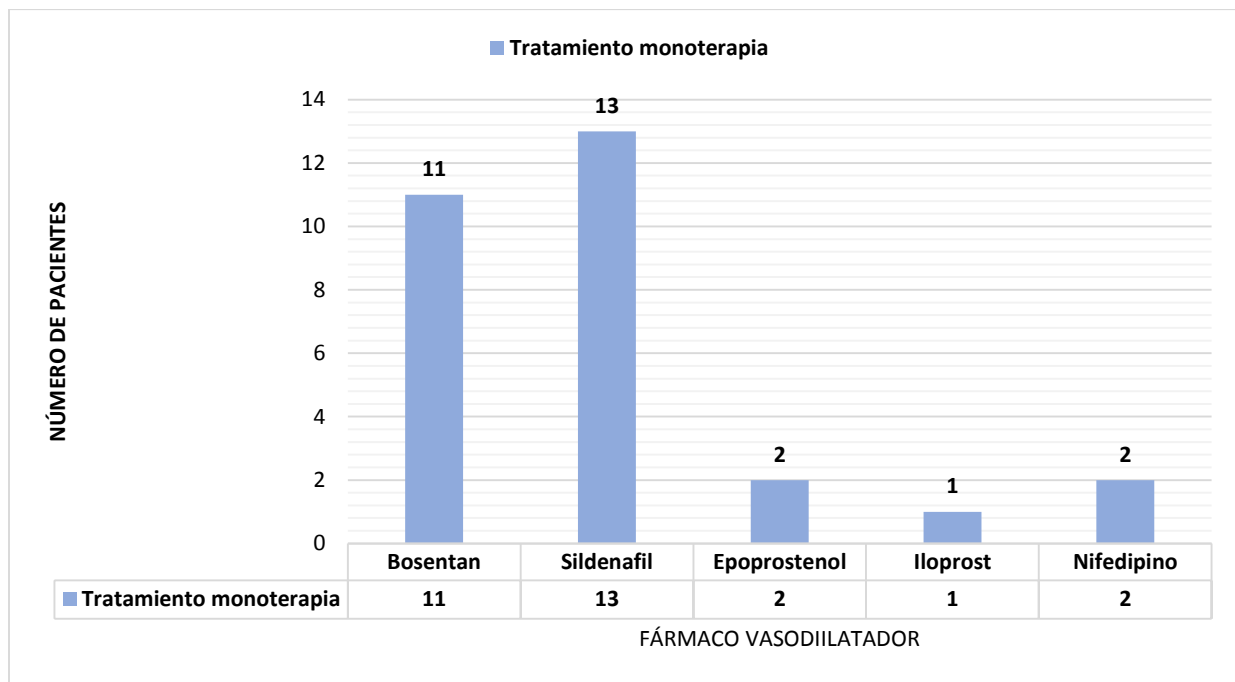


Figura 6. Distribución del tratamiento vasodilatador pulmonar en los pacientes con HAP que recibían monoterapia

En cuanto a los esquemas combinados, lo recibieron el 50% de los pacientes, de los cuales el 20.6% recibía terapia triple y el 79.4% recibían terapia dual. La terapia combinada dual más frecuente consistió en sildenafil + bosentan en el 73.9%, seguido de riociguat + bosentan en el 8.6% y en el 17.2% restante combinaciones de sildenafil con otras clases de vasodilatadores. La terapia triple consistió en sildenafil + bosentan + Iloprost en 3 pacientes, nifedipina + sildenafil + bosentan en 2 pacientes y sildenafil + bosentan+ epoprostenol en un paciente. (ver tabla 5). El 54% se encontraba con oxigenoterapia continua domiciliaria.

Tabla 5.**Tratamiento vasodilatador pulmonar combinado en HAP**

| Fármaco vasodilatador | N | n y (%) |
|---|----------|----------------|
| Combinada dual | 29 | 23 (79.4%) |
| Sildenafil + Bosentan | | 17 (73.9%) |
| Riociguat + Bosentan | | 2 (8.6%) |
| Sildenafil + Nifedipino | | 2 (8.6%) |
| Sildenafil + Ambrisentan | | 1 (4.3%) |
| Sildenafil + Epoprostenol | | 1 (4.3%) |
| Combinada triple | 29 | 6 (20.6%) |
| Sildenafil + Bosentan + Iloprost | | 3 (50%) |
| Sildenafil + Bosentan + Nifedipino | | 2 (33.3%) |
| Sildenafil + Bosentan + Epoprostenol | | 1 (16.6%) |

12.1 Resultados en pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

Las características de base de los pacientes se muestran en la tabla 6. El 48.6% correspondieron al género masculino, con una edad promedio al momento de diagnóstico de 52.3 ± 17.9 años y un tiempo desde los síntomas hasta el cateterismo derecho de 13.8 ± 15 meses. Al momento de la

recolección de datos el 22% de los pacientes habían fallecido, información obtenida consultando la Base de Datos Única de Afiliados BDUA del Sistema General de Seguridad Social en Salud la cual se actualiza según los reportes realizados por las Empresas Promotoras de Salud – EPS. En el 33% de las muertes se pudo establecer que eran por causas atribuibles a la HPTEC. El 65.7% de los pacientes procedían de zona urbana, el 38.3% eran solteros y el 54.3% pertenecían al régimen subsidiado de seguridad social en salud.

La comorbilidad más frecuente fue la presencia de hipertensión arterial en el 34.3%, enfermedad pulmonar obstructiva crónica en el 25.7%, Enfermedad renal crónica en el 11.8% y Diabetes mellitus en el 8.6% de los casos. En cuanto al estado funcional, el 31.4% de los pacientes se encontraba en clase funcional II, 45.7% en clase funcional III, 22.9% en clase funcional IV, y ningún paciente en clase funcional I. En las variables de factores de riesgo, el 71.4% refería historia previa de TEP, pero solo el 37.1% de trombosis venosa profunda. El 34.3% de los pacientes tenía registrado un diagnóstico de trombofilia, de la cual la más frecuente fue el síndrome antifosfolípido en el 66% de los casos. Ningún paciente tenía diagnóstico de neoplasia. En cuanto a síntomas al diagnóstico el 100% manifestaba disnea, seguida de dolor torácico y síncope en el 57% y 22.8% respectivamente. En los parámetros de laboratorio, el 42% de los pacientes contaban con medición de péptido natriurético tipo B con un valor promedio de 338 ± 342 pg/ml. Solo 7 pacientes tenían registrada prueba de marcha de 6 minutos, con una distancia caminada de 365 ± 127 metros y una saturación mínima promedio de 82%. A 7 pacientes se le realizó prueba de esfuerzo cardiopulmonar con un consumo pico de oxígeno de 12.9 ± 3.8 ml/kg/min.

Tabla 6.**Características de base de los pacientes con HPTEC**

| Variable | N | Media ± DS o n y (%) |
|---|----------|-----------------------------|
| Edad al diagnóstico [años] | 35 | 52.3 ± 17.9 |
| Tiempo de síntomas al diagnóstico [meses] | 35 | 13.8 ± 15 |
| Género [Masculino n (%)] | 35 | 17 (48.6%) |
| IMC [kg/m ²] | 29 | 25.3 ± 4.2 |
| Vivos | 35 | 27 (77.1%) |
| Estado civil | | |
| Soltero | 35 | 13 (38.3%) |
| Casado | 35 | 18 (51.4%) |
| Unión libre | 35 | 4 (11.4%) |
| Viudo | 35 | 3 (8.5%) |
| Residencia | | |
| Zona urbana | 35 | 23 (65.7%) |
| Zona rural | 35 | 12 (34.3%) |
| Régimen de Salud | | |
| Subsidiado | 35 | 19 (54.3%) |
| Contributivo | 35 | 15 (42.9%) |
| Prepagada | 35 | 1 (2.8%) |
| Factores de riesgo | | |

| | |
|----------------------------------|------------|
| Embolia Pulmonar | 25 (71.4%) |
| Trombosis venosa profunda | 13 (37.1%) |
| Historia de trombofilia | 12 (34.3%) |
| Síndrome antifosfolípido | 8 (66%) |
| Déficit de proteína C | 1 (8.3%) |
| Déficit de proteína S | 1 (8.3%) |
| Déficit de antitrombina III | 1 (8.3%) |
| No tiene diagnóstico | 1 (8.3%) |
| Historia de cáncer | 0 |
| Comorbilidades | |
| Hipertensión arterial | 12 (34.3%) |
| EPOC | 9 (25.7%) |
| Enfermedad renal crónica | 4 (11.8%) |
| Diabetes mellitus | 3 (8.6%) |
| Enfermedad coronaria | 1 (2.8%) |
| Enfermedad pulmonar intersticial | 1 (2.8%) |
| Dislipidemia | 1 (2.8%) |
| ECV | 1 (2.8%) |
| Fibrilación auricular | 1 (2.8%) |
| Clase funcional OMS | |
| II | 11 (31.4%) |

| | | |
|--|----|-------------|
| III | | 16 (45.7%) |
| IV | | 8 (22.9%) |
| Síntomas | | |
| Disnea | | 35 (100%) |
| Dolor torácico | | 20 (57%) |
| Síncope | | 8 (22.8%) |
| Parámetros clínicos | | |
| BNP [pg/ml] | 14 | 338 ± 342 |
| Angiotac | 35 | 30 (85.7%) |
| Gammagrafía de perfusión pulmonar | 35 | 15 (42.8%) |
| Distancia caminada en 6 minutos [metros] | 7 | 365,3 ± 127 |
| VO2 Máxima [ml/kg/min] | 6 | 12.9 ± 3.8 |
| VE/VCO2 | 6 | 43.4 ± 9.1 |

*Se describen los valores de mediana y rango intercuartílico

‡ El índice de masa corporal se calcula dividiendo el peso en kilogramos por el cuadrado de la altura en metros

§ La clase funcional (OMS) tiene rangos del I al IV, los números más altos representa mayor limitación funcional.

Siglas: IMC: Índice de masa corporal, EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, NT

ProBNP: N-terminal del péptido natriurético cerebral

Todos los pacientes tenían estudio ecocardiográfico (ver tabla 7) a su diagnóstico, con una función ventricular izquierda conservada medida por fracción de eyección del ventrículo izquierdo de 58.2 ± 5.2 %, en 45% de los pacientes en quien se midió el TAPSE como marcador de disfunción ventricular derecha se encontró disminuido con un valor de 13.5 ± 3.8 cms. La presión sistólica de la arteria pulmonar se encontró severamente aumentada con valores de 86.2 ± 20.9 mmHg y el 20.6% presentaban derrame pericárdico como un marcador de mal pronóstico. En cuanto a las variables hemodinámicas invasivas basales, 11% de los pacientes presentaban test de vasoreactividad positivo, el valor de la presión sistólica de arteria pulmonar fue de 83 ± 18.3 mmHg, presión diastólica de la arteria pulmonar de 27 ± 9.2 mmHg, presiones medias de la arteria pulmonar de 48.9 ± 10.7 mmHg, presión capilar de 15.3 ± 7.2 mmHg, índice cardiaco de 1.89 (RIQ 1.38) L/min/m² y resistencia vascular pulmonar de 13.5 ± 8.4 uW.

Tabla 7.***Variables ecocardiográficas y hemodinámicas invasivas basales pacientes con HPTEC***

| Variable | N | Media \pm DS o n y (%) |
|--------------------------------------|----------|--|
| Ecocardiografía basal | | |
| FEVI [%] | 35 | 58.2 ± 5.2 |
| TAPSE [centímetros] | 16 | 13.5 ± 3.8 |
| Presión sistólica pulmonar [mmHg] | 35 | 86.2 ± 20.9 |
| Derrame pericárdico | 35 | 7 (20.6%) |

Hemodinámica medida por**cateterismo cardíaco****derecho.**

| | | |
|--|----|-----------------|
| PAP media [mmHg] | 35 | 48.9 ± 10.7 |
| PAPm 25-30 [mmHg] | | 2 (5.7%) |
| PAPm 30-35 [mmHg] | | 2 (5.7%) |
| PAPm > 35 [mmHg] | | 31 (88.5%) |
| Presión de oclusión de la arteria pulmonar [mmHg] | 26 | 15.3 ± 7.2 |
| Gasto cardiaco [L/min] | 25 | 3.9 ± 1.4 |
| Índice cardiaco [L/min/m2 mediana -RIQ] | 25 | 1.89 (RIQ 1.38) |
| Resistencia vascular pulmonar [U Wood] | 30 | 13.5 ± 8.4 |
| Resistencia vascular pulmonar >12 uW | | 15 (50%) |
| Test de vasoreactividad pulmonar positivo | | 4 (11%) |

FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo. TAPSE: Excursión sistólica del anillo tricúspide

En cuanto al tratamiento de la enfermedad al 40% de los pacientes se les había realizado endarterectomía pulmonar y ningún paciente había sido llevado a angioplastia con balón. (Figura 7). El 88.5% de los pacientes recibía tratamiento vasodilatador pulmonar, en monoterapia en el 64.5% de los casos, cuyo fármaco más frecuente era bosentan en el 60%, seguido de sildenafil en el 25%, dos pacientes recibieron riociguat y un paciente nifedipino. (Figura 8). El 35.4% recibía terapia combinada de los cuales uno tenía esquema triple con sildenafil + nifedipino + bosentan. En los esquemas duales la combinación más frecuente consistió en sildenafil+ Bosentan en el 50%, seguido de riociguat + Bosentan en el 10%, los demás esquemas fueron menos representativos. (ver tabla 8). Todos los pacientes tenían indicación de anticoagulación indefinida, de los cuales el 60% recibía warfarina, el 29% rivaroxabán y el 11% heparina de bajo peso molecular. (Figura 9) El 63% se encontraba con oxigenoterapia continua domiciliaria.

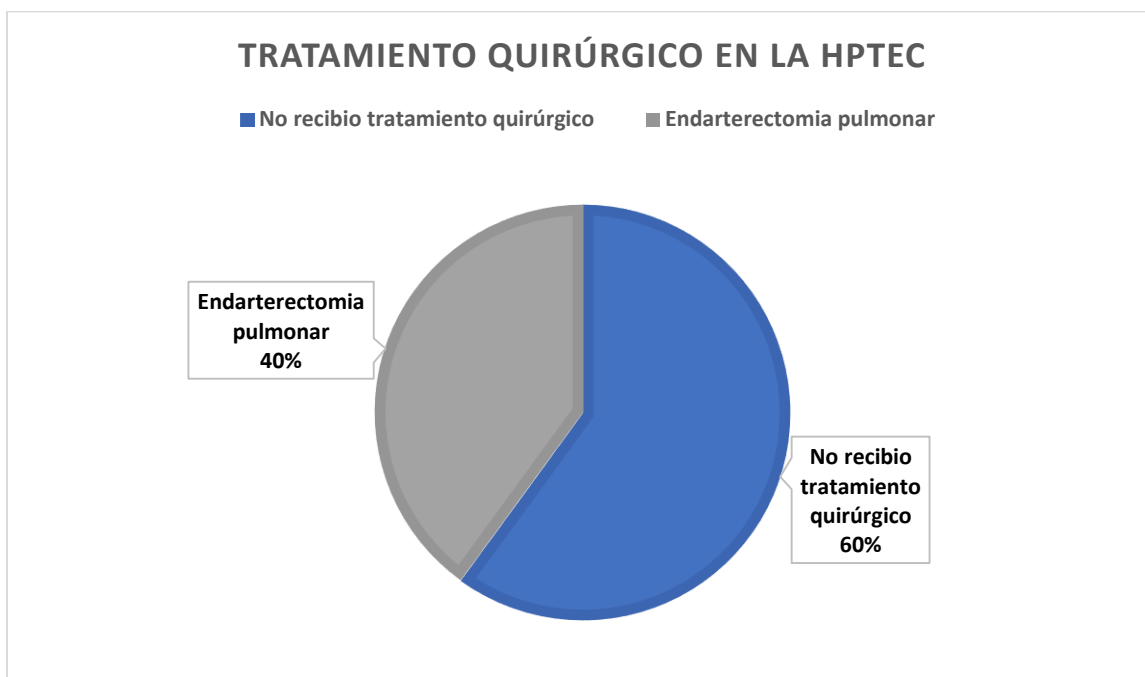


Figura 7. Distribución de los pacientes que fueron llevados a endarterectomía pulmonar

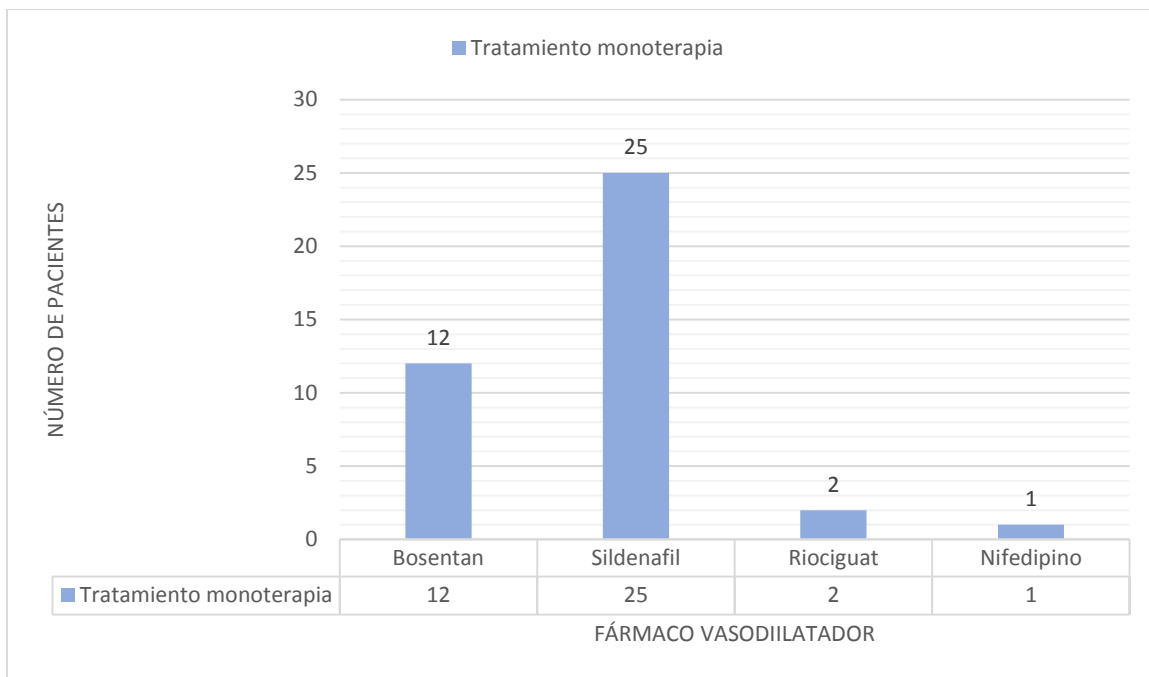


Figura 8. Distribución del tratamiento vasodilatador pulmonar en los pacientes con HPTEC que recibían monoterapia

Tabla 8.

Tratamiento vasodilatador pulmonar combinado en HPTEC

| Fármaco vasodilatador | N | n y (%) |
|-------------------------|----|----------|
| Combinada dual | 11 | 10 (91%) |
| Sildenafil + Bosentan | | 5 (50%) |
| Riociguat + Bosentan | | 1 (10%) |
| Sildenafil + Nifedipino | | 1 (10%) |
| Sildenafil + Iloprost | | 1 (10%) |
| Bosentan + Iloprost | | 1 (10%) |

| | | |
|------------------------------------|----|----------|
| Nifedipino + Bosentan | | 1 (10%) |
| Combinada triple | 11 | 1 (9%) |
| Sildenafil + Nifedipino + Bosentan | | 1 (100%) |

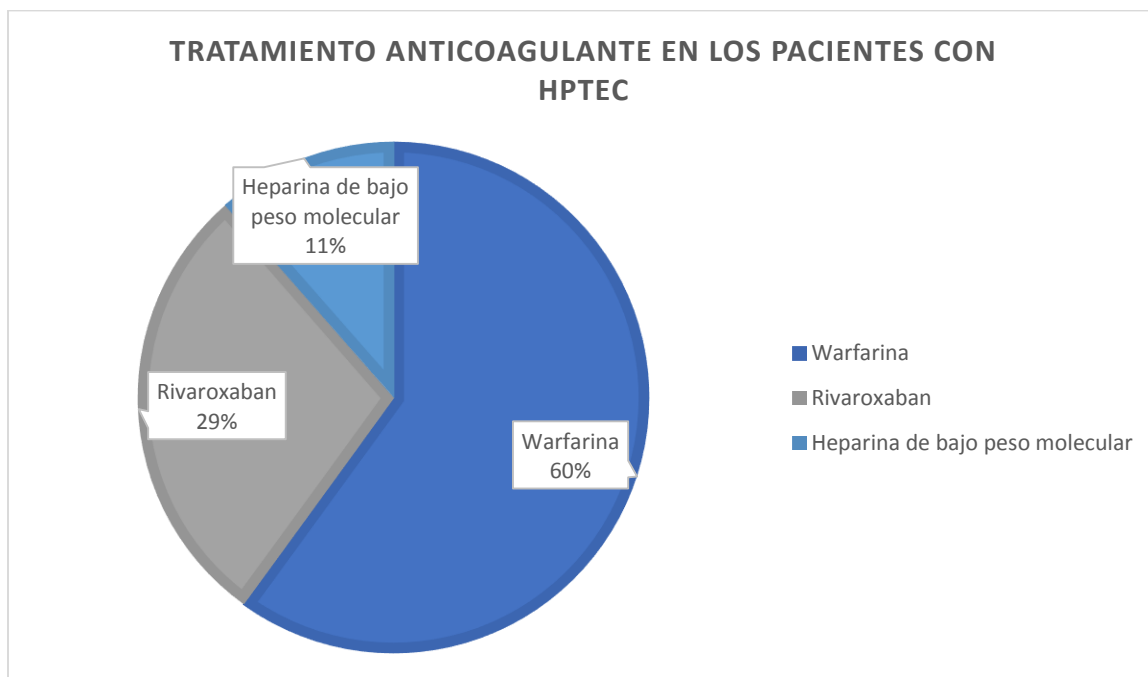


Figura 9. Distribución del tratamiento anticoagulante en los pacientes con HPTEC

13 Discusión

La hipertensión pulmonar es una enfermedad de la vasculatura pulmonar que condiciona disfunción ventricular derecha de forma progresiva y finalmente a muerte por falla cardiaca. En

Colombia tanto la hipertensión arterial pulmonar como la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica se consideran enfermedades huérfanas y demandan altos costos en su atención.

Este es el primer estudio que describe las características clínicas, hemodinámicas y de tratamiento de los pacientes con HAP e HPTEC en Santander (Colombia). Los datos encontrados en nuestro registro demuestran un perfil epidemiológico similar a los estudios realizados en la ciudad de Bogotá con un diseño de estudio equivalente (Villaquirán, 2010), en donde es claro que la enfermedad aun predomina en mujeres jóvenes en el grupo de HAP, mientras que en la HPTEC hombres y mujeres son afectados casi por igual y la mayoría diagnosticados en la sexta década de vida, en donde existe un incremento en el riesgo de enfermedad tromboembólica venosa.

Respecto la etiología de la HAP, se han encontrado estadísticas diferentes, ya que en los estudios de Conde y Villaquirán et al, la causa más frecuente fue la de origen idiopático en el 38%, seguida de HAP asociada a enfermedad del tejido conectivo y cortocircuitos en el 32% y 27% respectivamente; en nuestro estudio, al igual que en el registro francés (Humbert et al., 2006), en más de la mitad de los pacientes prevalecen las formas asociadas a otras condiciones médicas, en nuestro caso predominan de forma significativa la HAP asociada a cortocircuitos en el 65% de los pacientes, de los cuales en el 20% se había realizado corrección de la cardiopatía congénita posterior al diagnóstico de HAP, considerando que en las guías actuales no se recomienda la corrección del defecto cuando se superan valores de RVP $> 4,6$ U Wood e incluso debe individualizarse la decisión quirúrgica en aquellos con RVP entre 2,6 y 4,6 U Wood (“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).” Naz, 2015). En segundo lugar, se encontró la HAP idiopática y en menor proporción, la asociada a enfermedad del tejido

conectivo, consumo de anorexígenos e infección por el VIH; sin embargo es probable que sigamos observando un incremento en el diagnóstico de HAP en este último grupo, ya que la mejoría en la supervivencia por la terapia antirretroviral altamente efectiva ha aumentado la incidencia de enfermedades crónicas cardiovasculares, conllevando a un aumento en mortalidad, ya que la HAP en el VIH tiene un pronóstico similar a la de origen idiopático y por lo general se diagnostica en clases funcionales avanzadas. Estos hallazgos marcan la necesidad de alertar la probabilidad de HAP como diagnóstico diferencial en un paciente con disnea de esfuerzo, especialmente si existen factores de riesgo como cardiopatías congénitas, VIH o uso de anorexígenos y definitivamente a la luz de la evidencia, es imperativo realizar una búsqueda activa de la enfermedad en pacientes con esclerosis sistémica, ya que el riesgo de HAP está claramente definido.

Por su parte, en el grupo de HPTEC, siendo el antecedente de embolia pulmonar el principal factor de riesgo; los pacientes con enfermedad tromboembólica pulmonar residual que persistan con síntomas posterior a 3 meses de terapia anticoagulante efectiva y aquellos que presentaron embolia pulmonar de alto riesgo, deben ser tamizados para descartar la progresión a HPTEC. Nuestro estudio soporta esta asociación, ya que el 71% de los pacientes tenía historia previa de embolia pulmonar y el 37% de trombosis venosa profunda, en concordancia con registros internacionales actuales (Pepke-Zaba et al., 2011) y en oposición a registros de décadas previas en donde no se documentaba historia previa de TEP incluso hasta en el 60% de los casos, esta es la razón por lo que deben tenerse en cuenta otros factores de riesgo en este grupo, en donde básicamente las alteraciones que lleven a estados protrombóticos bien sean de origen genético o adquirido se asocian a trombosis in situ en el lecho vascular y a recurrencia de la enfermedad tromboembólica en ocasiones asintomática; en nuestro estudio se documentó el diagnóstico de

trombofilia en un tercio de los casos, siendo el síndrome antifosfolípido la alteración más frecuente en concordancia con la literatura disponible. (Bazan & Fares, 2018), (Jiang et al., 2019)

Actualmente, en probable relación a una mayor concientización en los factores de riesgo asociados a la HTP y en los casos de HPTEC, la mayor realización de angiotomografías que diagnostican de forma incluso incidental la presencia de TEP, se ha disminuido el tiempo diagnóstico de la enfermedad y aumentado la realización de intervenciones oportunas. En nuestro grupo, la mediana de meses desde los síntomas hasta el diagnóstico fue de 11 meses para la HAP y de 14 meses para la HPTEC, tiempo similar a lo reportado en estudios recientes, en contraste con los primeros registros en donde el diagnóstico se realizaba varios años después del inicio de los síntomas. (Rich et al., 1987)

Los signos y síntomas de la hipertensión pulmonar son bastante inespecíficos, y pueden presentarse en amplias condiciones clínicas. El perfil sindromático de nuestros pacientes es similar a lo encontrado en la literatura, y al igual que en registros previos no es inusual que la demora en la presunción clínica este influenciada por la consideración de otras enfermedades cardiovasculares, respiratorias o incluso psiquiátricas. En cuanto al estado funcional al momento del diagnóstico, tanto en la HAP como en la HPTEC, alrededor de la mitad de los pacientes se encontraba en clase funcional III, mientras que el 23% con HPTEC y solo el 10% con HAP, en clase funcional IV y ningún paciente en clase funcional I; a pesar que en nuestro estudio el diagnóstico fue más temprano y en menores clases funcionales que lo reportado en otros estudios (Villaquiran, 2010), un gran porcentaje de pacientes se sigue diagnosticando en clases funcionales avanzadas, teniendo en cuenta que cuando la enfermedad (HAP) se hace sintomática hay una pérdida significativa de unidades capilares funcionales, lo que se traduce en una mayor mortalidad en contraste con una mortalidad menor al 5% para las clases funcionales I y II (Hoeper et al.,

2017). Sin embargo, no solo la clase funcional nos habla del pronóstico de estos pacientes, ya que, al no existir un único marcador, es necesario un enfoque multidimensional que involucre datos de biomarcadores, función ventricular derecha, al menos una prueba de capacidad al ejercicio y como marcador más robusto las variables hemodinámicas invasivas. En este registro no fue posible documentar en todos los pacientes el péptido natriurético tipo B su fracción terminal NT - proBNP y pocos contaban con caminata de 6 minutos o prueba de esfuerzo cardiopulmonar. Las razones de estas limitantes pueden encontrarse en el contexto de barreras en el sistema de salud, y dado que son estudios especializados que se realizan en instituciones de tercer nivel puede presentarse una barrera geográfica para el acceso en los pacientes de zona rural. Sin embargo, dentro de los pacientes en ambos grupos de hipertensión pulmonar a quienes se les realizó la prueba de esfuerzo, se obtuvieron similares hallazgos en relación con limitación cardíaca e ineficiencia ventilatoria, es decir consumos pico de O₂ reducido (subrogado del volumen sistólico) menores a 15 ml/kg/min y VE/VCO₂ elevado; en la prueba de marcha se registraron entre 300 a 365 metros caminados y en la analítica valores de péptidos natriuréticos > 300 ng/L, dados los pocos pacientes que contaba con estos datos, no es posible generalizar a todos los pacientes el estado de estas variables pronósticas, y refuerza la necesidad de un enfoque protocolizado en la atención de estos pacientes y su registro sistemático en las historias clínicas en una unidad especializada en HTP.

Por otra parte, siendo la ecocardiografía el estudio de tamizaje inicial de la HTP, se encontraron datos de dichas variables en el 85% de los pacientes a su diagnóstico, en donde a pesar de registro de valores muy aumentados de la presión sistólica pulmonar, contrario a lo que podría suponerse, no es una variable de gravedad o pronóstica importante ni guarda relación necesariamente con la respuesta al tratamiento o progresión de la enfermedad en el seguimiento y definitivamente no debe modificar las decisiones terapéuticas. Los marcadores de disfunción ventricular derecha si

son determinantes de la capacidad al ejercicio y desenlaces en los pacientes con HAP. A pesar de que en nuestro estudio no todos los estudios ecocardiográficos contaban con la descripción del TAPSE, se encontraron en los que fueron reportados valores disminuidos y derrame pericárdico en el 20% como un marcador de mal pronóstico. En Colombia la unificación de ecocardiograma aún sigue siendo un desafío sin embargo hay conciencia que con base en un resultado estructurado se pueden realizar mejores ejercicios de estratificación y tomar decisiones objetivas.

En cuanto a las variables hemodinámicas, en el grupo de HAP, el 95.6% tenían valores de PAPm mayores a 35 mmHg, los cuales presentaban clases funcionales más avanzadas y peores parámetros pronósticos, mientras que en el grupo de HPTEC se encontró valores de gravedad en el 88.5%, y en el 50% de los casos valores de RVP mayores a 12 U Wood, lo cual es un factor determinante en la decisión quirúrgica de endarterectomía pulmonar y en la mortalidad perioperatoria, (Jenkins, Madani, Fadel, D'Armini, & Mayer, 2017). Con base en estas variables, podríamos determinar que el perfil de riesgo de los pacientes en nuestro estudio es alto.

Respecto a los esquemas de tratamiento descritos, hasta el momento ningún medicamento con aplicación clínica ha demostrado la reversión de los cambios vasculopáticos por lo que el objetivo del tratamiento farmacológico es generar vasodilatación selectiva y anti-proliferación. A pesar de que, en las guías, el inicio de manejo con bloqueadores de los canales de calcio en aquellos con prueba de vasoreactividad positiva tiene buenos resultados, llamativamente en nuestro estudio, de los pacientes que recibían esta terapia solo el 33% en HAP tenía prueba de vasoreactividad positiva, en donde su uso no está indicado y deben ofrecerse vasodilatadores específicos pulmonares, por su parte, la prueba de vasoreactividad y el uso de esta terapia en pacientes con HPTEC no está justificada, y sin embargo al 25% de pacientes en HPTEC les fue realizado dicho estudio. En los estudios más recientes de farmacoterapia para la HAP, se han buscado desenlaces

más relevantes en términos de mortalidad y tiempo de empeoramiento clínico, favoreciendo el inicio de terapia combinada desde clases funcionales más tempranas. La terapia dual la recibían el 22% de los pacientes, siendo la más frecuente el uso de Sildenafil + Bosentan en el 55%, (la cual tiene un grado de recomendación IIb con nivel de evidencia C) seguido de Riociguat + Bosentan en el 8%, (Grado de recomendación I nivel de evidencia B) y en el 12% restante combinaciones de sildenafil con otras clases de vasodilatadores. Esta elección terapéutica se encuentra en probable relación con la facilidad en el sistema de seguridad colombiano para la prescripción y despacho de estos medicamentos como sildenafil y bosentan. En el grupo de HPTEC, a pesar de que el tratamiento de elección en la actualidad es la endarterectomía pulmonar quirúrgica, solo el 63% de los pacientes son elegibles para cirugía en los países de mayores ingresos (Jenkins, 2015). En nuestro estudio solo el 40% fue llevado a endarterectomía pulmonar, metodológicamente, no fue posible identificar las posibles causas de inoperabilidad, y en alternativa, a ningún paciente se le practicó angioplastia con balón ya que la experiencia en esta última técnica es escasa en Colombia, marcando la necesidad de aumentar esfuerzos para su implementación, ya que a la luz de la evidencia, en comparación con riociguat para los pacientes inoperables, la angioplastia con balón tiene mejores desenlaces en términos hemodinámicos y de tolerancia al ejercicio (Wang et al., 2019).

Para los pacientes no quirúrgicos Riociguat es la única terapia farmacológica aprobada para tratamiento (Ghofrani et al., 2013), el cual fue prescrito en menos del 10% de los pacientes, encontrando que en el 83% de los casos el tratamiento se basaba en monoterapia con bosentan seguido de sildenafil en probable relación a las mismas razones que el aumento de su prescripción en HAP. La cuanto, a otros tratamientos farmacológicos, la recomendación en los pacientes con HPTEC es la anticoagulación indefinida independientemente si fueron llevados a endarterectomía

pulmonar; en nuestro estudio el 100% de los pacientes se encontraba anticoagulado, en su mayoría con warfarina, sin embargo, el 30% recibía Rivaroxabán, en donde no existen datos de la eficacia y seguridad a largo plazo ni con ninguno de los otros anticoagulantes directos en la HPTEC.

Se reconocen las limitaciones del estudio, las cuales son inherentes al diseño de tipo retrospectivo basado en el registro de historias clínicas, en donde algunas variables no son sistemáticamente descritas, lo que disminuye el número de pacientes incluidos, en donde se limita la comparación y el análisis estadístico, y en donde no es posible documentar un seguimiento clínico. Segundo, al ser un estudio descriptivo, no podemos realizar análisis de asociaciones ni causalidad de las variables de mayor interés, y finalmente dado que los centros de estudio son centros con experiencia en el manejo de estos pacientes, no es posible definir si los datos son generalizables a otras instituciones de atención de tercer nivel en Colombia. Sin embargo, desde una perspectiva epidemiológica, los estudios descriptivos, proporcionan una información valiosa sobre las tendencias del estado de salud de la población, y siendo la hipertensión pulmonar una enfermedad huérfana en Colombia, esta descripción del comportamiento clínico, hemodinámico y de tratamiento permite a los médicos Internistas que son la base de atención de las enfermedades crónicas un mayor conocimiento que permitirá mejora su atención y una mayor sensibilización sobre su diagnóstico oportuno.

14 Conclusiones

Este es el primer estudio en Santander (Colombia) que permite conocer algunos aspectos clínicos, funcionales, hemodinámicos, así como enfoques de tratamiento en pacientes con HAP e hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.

Los síntomas de esta patología son inespecíficos y muy sutiles en las primeras etapas de la enfermedad, de modo que es difícil el diagnóstico temprano y requiere un alto grado de sospecha clínica, y en donde el seguimiento en los pacientes con factores de riesgo es fundamental para el inicio de las pruebas diagnósticas.

A pesar de que el diagnóstico se realiza un poco más temprano que en décadas previas, aun encontramos que más de la mitad de los pacientes se encuentran en clases funcionales avanzadas al momento de su diagnóstico que se traduce en menor sobrevida.

Más del 90% de pacientes presentan hipertensión pulmonar grave definida por presión media de arteria pulmonar en cateterismo $>$ a 35 mmHg, lo cual se traduce en un perfil de pacientes de alto riesgo de progresión de la enfermedad y peor pronóstico.

Este estudio hace parte de la iniciativa RED HAP, la cual permite registrar las variables de interés de los pacientes con hipertensión pulmonar y de esta manera tener un mayor conocimiento sobre la enfermedad y acceder a información que permita ampliar la investigación en el área.

La creación de grupos multidisciplinarios en centros con experiencia y que puedan ofrecer la endarterectomía pulmonar o la angioplastia con balón para los pacientes con HPTEC son esenciales en el manejo de estos pacientes, siendo s la única forma de hipertensión pulmonar potencialmente curable, encontramos que menos de la mitad de os pacientes no fueron llevados a

cirugía, y en quienes la atención por grupos entrenados puede impactar en mejoría en la calidad de vida y principalmente en la supervivencia.

Referencias bibliográficas

- “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).” Naz. (2015, December). *The European Respiratory Journal*, Vol. 46, pp. 1855–1856. <https://doi.org/10.1183/13993003.51032-2015>
- Alves, J. L. J., Gavilanes, F., Jardim, C., Fernandes, C. J. C. D. S., Morinaga, L. T. K., Dias, B., ... Souza, R. (2015). Pulmonary arterial hypertension in the southern hemisphere: results from a registry of incident Brazilian cases. *Chest*, 147(2), 495–501. <https://doi.org/10.1378/chest.14-1036>
- Badesch, D. B., Raskob, G. E., Elliott, C. G., Krichman, A. M., Farber, H. W., Frost, A. E., ... McGoon, M. D. (2010). Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry. *Chest*, 137(2), 376–387. <https://doi.org/10.1378/chest.09-1140>
- Bazan, I. S., & Fares, W. H. (2018). Hypercoagulability in Pulmonary Hypertension. *Clinics in Chest Medicine*, 39(3), 595–603. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2018.04.005>
- Benza, R. L., Miller, D. P., Gomberg-Maitland, M., Frantz, R. P., Foreman, A. J., Coffey, C. S., ... McGoon, M. D. (2010). Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation*, 122(2), 164–172. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.898122>
- Boucly, A., Weatherald, J., Savale, L., Jais, X., Cottin, V., Prevot, G., ... Sitbon, O. (2017). Risk

- assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. *The European Respiratory Journal*, 50(2). <https://doi.org/10.1183/13993003.00889-2017>
- D'Alonzo, G. E., Barst, R. J., Ayres, S. M., Bergofsky, E. H., Brundage, B. H., Detre, K. M., ... Kernis, J. T. (1991). Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Annals of Internal Medicine*, 115(5), 343–349.
- Dentali, F., Donadini, M., Gianni, M., Bertolini, A., Squizzato, A., Venco, A., & Ageno, W. (2009). Incidence of chronic pulmonary hypertension in patients with previous pulmonary embolism. *Thrombosis Research*, 124(3), 256–258. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2009.01.003>
- Elwing, J. M., Vaidya, A., & Auger, W. R. (2018). Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: An Update. *Clinics in Chest Medicine*, 39(3), 605–620. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2018.04.018>
- Escribano-Subias, P., Blanco, I., Lopez-Meseguer, M., Lopez-Guarch, C. J., Roman, A., Morales, P., ... Barbera, J. A. (2012). Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry. *The European Respiratory Journal*, 40(3), 596–603. <https://doi.org/10.1183/09031936.00101211>
- Forfia, P. R., Fisher, M. R., Mathai, S. C., Houston-Harris, T., Hennes, A. R., Borlaug, B. A., ... Hassoun, P. M. (2006). Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 174(9), 1034–1041. <https://doi.org/10.1164/rccm.200604-547OC>
- Gabler, N. B., French, B., Strom, B. L., Palevsky, H. I., Taichman, D. B., Kawut, S. M., & Halpern, S. D. (2012). Validation of 6-minute walk distance as a surrogate end point in pulmonary arterial hypertension trials. *Circulation*, 126(3), 349–356.

<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.105890>

Garrido-Lestache, M. E. B., & Gómez-Sánchez, M. (2017). Estrategia terapéutica en hipertensión arterial pulmonar. *Revista Colombiana de Cardiología*, 24, 41–47.
<https://doi.org/10.1016/j.rccar.2017.08.007>

Ghofrani, H.-A., D'Armini, A. M., Grimminger, F., Hoeper, M. M., Jansa, P., Kim, N. H., ... Wang, C. (2013). Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *The New England Journal of Medicine*, 369(4), 319–329.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209657>

Hoeper, M. M., Bogaard, H. J., Condliffe, R., Frantz, R., Khanna, D., Kurzyna, M., ... Badesch, D. B. (2014). [Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension]. *Turk Kardiyoloji Dernegi arsivi : Turk Kardiyoloji Derneginin yayin organidir*, 42 Suppl 1, 55–66.

Hoeper, M. M., Kramer, T., Pan, Z., Eichstaedt, C. A., Spiesshoefer, J., Benjamin, N., ... Grunig, E. (2017). Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. *The European Respiratory Journal*, 50(2). <https://doi.org/10.1183/13993003.00740-2017>

Hoeper, M. M., Madani, M. M., Nakanishi, N., Meyer, B., Cebotari, S., & Rubin, L. J. (2014). Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *The Lancet. Respiratory Medicine*, 2(7), 573–582. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70089-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70089-X)

Humbert, M., Sitbon, O., Chaouat, A., Bertocchi, M., Habib, G., Gressin, V., ... Simonneau, G. (2006). Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 173(9), 1023–1030.
<https://doi.org/10.1164/rccm.200510-1668OC>

Jenkins, D. (2015). Pulmonary endarterectomy: the potentially curative treatment for patients with

- chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *European Respiratory Review: An Official Journal of the European Respiratory Society*, 24(136), 263–271.
<https://doi.org/10.1183/16000617.00000815>
- Jenkins, D., Madani, M., Fadel, E., & Armini, A. M., & Mayer, E. (2017). Pulmonary endarterectomy in the management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *European Respiratory Review*, 26(143). Retrieved from <http://err.ersjournals.com/content/26/143/160111.abstract>
- Jiang, X., Du, Y., Cheng, C.-Y., Denas, G., Zhou, Y.-P., Wu, T., ... Jing, Z.-C. (2019). Antiphospholipid Syndrome in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: A Well-Defined Subgroup of Patients. *Thrombosis and Haemostasis*, 119(9), 1403–1408.
<https://doi.org/10.1055/s-0039-1692428>
- Kim, N. H., Delcroix, M., Jais, X., Madani, M. M., Matsubara, H., Mayer, E., ... Jenkins, D. P. (2019). Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *The European Respiratory Journal*, 53(1), 1801915. <https://doi.org/10.1183/13993003.01915-2018>
- Lang, R. M., Badano, L. P., Mor-Avi, V., Afilalo, J., Armstrong, A., Ernande, L., ... Voigt, J.-U. (2015). Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography: Official Publication of the American Society of Echocardiography*, 28(1), 1-39.e14.
<https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>
- Manes, A., Palazzini, M., Leci, E., Bacchi Reggiani, M. L., Branzi, A., & Galie, N. (2014). Current era survival of patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease: a comparison between clinical subgroups. *European Heart Journal*, 35(11), 716–

724. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh072>

Miranda, P. A. M., Guzmán Sáenz, R. C., Ivan, B. A., & Álvaro, A. B. (2018). Epidemiology of pulmonary hypertension in Colombia. *Salud Uninorte*, 34(3), 607–624. <https://doi.org/10.14482/sun.34.3.614.4>

Morales-blanhir, J. E., Pascual, J. R., Barroeta, D. O., & Denis, M. (2011). *Estado actual de la hipertensión pulmonar en 3 países de Latinoamérica y la Sociedad Latina de Hipertensión Pulmonar*. 16–21.

Moreira, E. M., Gall, H., Leening, M. J. G., Lahousse, L., Loth, D. W., Krijthe, B. P., ... Felix, J. F. (2015). Prevalence of Pulmonary Hypertension in the General Population: The Rotterdam Study. *PloS One*, 10(6), e0130072. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0130072>

Oudiz, R. J. (2007). Pulmonary hypertension associated with left-sided heart disease. *Clinics in Chest Medicine*, 28(1), 233–241, x. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2006.12.001>

Payares-jardim, C., Neumología, D. De, Sao, C., Universidad, B., Paulo, D. S., & Paulo, S. (2017). *Cardiología*. 24, 48–54.

Pepke-Zaba, J., Delcroix, M., Lang, I., Mayer, E., Jansa, P., Ambroz, D., ... Simonneau, G. (2011). Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation*, 124(18), 1973–1981. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.015008>

Raymond, R. J., Hinderliter, A. L., Willis, P. W., Ralph, D., Caldwell, E. J., Williams, W., ... Long, W. (2002). Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*, 39(7), 1214–1219.

Rich, S., Dantzker, D. R., Ayres, S. M., Bergofsky, E. H., Brundage, B. H., Detre, K. M., ... Koerner, S. K. (1987). Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Annals*

of Internal Medicine, 107(2), 216–223.

Rosenkranz, S., & Preston, I. R. (2015). Right heart catheterisation: best practice and pitfalls in pulmonary hypertension. *European Respiratory Review*, 24(138), 642 LP – 652. Retrieved from <http://err.ersjournals.com/content/24/138/642.abstract>

Simonneau, G., Jing, Z. C., D'Armini, A. M., Fedullo, P., Howard, L., Jaïs, X., ... Ghofrani, H. A. (2017). Macitentan for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from the randomised controlled MERIT study. *European Respiratory Journal*, 50(suppl 61), OA1984. <https://doi.org/10.1183/1393003.congress-2017.OA1984>

Taichman, D. B., McGoon, M. D., Harhay, M. O., Archer-Chicko, C., Sager, J. S., Murugappan, M., ... Gallop, R. (2009). Wide variation in clinicians' assessment of New York Heart Association/World Health Organization functional class in patients with pulmonary arterial hypertension. *Mayo Clinic Proceedings*, 84(7), 586–592. [https://doi.org/10.1016/S0025-6196\(11\)60747-7](https://doi.org/10.1016/S0025-6196(11)60747-7)

Thenappan, T., Ryan, J. J., & Archer, S. L. (2012, October). Evolving Epidemiology of Pulmonary Arterial Hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine Am J Respir Crit Care Med* 186:790., Vol. 186, pp. 707–709. <https://doi.org/10.1164/rccm.201207-1266ED>

Tuder, R. M., Archer, S. L., Dorfmueller, P., Erzurum, S. C., Guignabert, C., Michelakis, E., ... Morrell, N. W. (2013). Relevant issues in the pathology and pathobiology of pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*, 62(25 Suppl), D4-12. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.025>

Tunariu, N., Gibbs, S. J. R., Win, Z., Gin-Sing, W., Graham, A., Gishen, P., & Al-Nahhas, A. (2007). Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in

- detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine*, 48(5), 680–684. <https://doi.org/10.2967/jnumed.106.039438>
- Villaquirán-Torres, C. (2017). Evaluación diagnóstica en hipertensión arterial pulmonar. *Revista Colombiana de Cardiología*, 24, 20–27. <https://doi.org/10.1016/j.rccar.2017.08.004>
- Villaquiran, C. (2010). Hipertensión arterial pulmonar en Bogotá: descripción de un grupo de pacientes pertenecientes al Programa Institucional de la Fundación Neumológica Colombiana. *Rev. Colomb. Neumol*, 22(1), 3–10.
- Wang, W., Wen, L., Song, Z., Shi, W., Wang, K., & Huang, W. (2019). Balloon pulmonary angioplasty vs riociguat in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Cardiology*, (February), 741–752. <https://doi.org/10.1002/clc.23212>
- Wensel, R., Francis, D. P., Meyer, F. J., Opitz, C. F., Bruch, L., Halank, M., ... Ewert, R. (2013). Incremental prognostic value of cardiopulmonary exercise testing and resting haemodynamics in pulmonary arterial hypertension. *International Journal of Cardiology*, 167(4), 1193–1198. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.03.135>