

Programa de Formación Continua en Cardiología  
Modulo de Insuficiencia Cardíaca e Hipertensión Pulmonar

# DIAGNÓSTICO Y ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO EN HIPERTENSION PULMONAR

Dr Eduardo R Perna  
Unidad de Cuidados Intensivos Coronarios  
Servicio de Insuficiencia Cardíaca – Unidad de Hipertensión pulmonar  
Instituto de Cardiología "J. F. Cabral", Corrientes.  
Comité de Insuficiencia Cardíaca – FAC  
Consejo de Insuficiencia Cardíaca – SAC

esp2011

## Temario

- Herramientas para el diagnóstico de HP
- Detección y caracterización
- Algoritmos
- Cual es el riesgo actual?
- Marcadores clínicos
- Biomarcadores
- Estratificación de riesgo
- Conclusiones

esp2011

## Introducción

- Supervivencia sin tto: 2.8 años, comparable a algunos cánceres
- El dx se puede retrasar por meses o años y frecuentemente ocurre cuando la enfermedad está avanzada
- Tiempo desde el comienzo al dx: 2 años
- Aunque los pacientes progresan a diferentes velocidades, la etapa temprana de HAP es una condición aún devastadora que puede deteriorarse rápidamente
- Es crucial el Dx y la intervención tempranos
- Los pacientes que reciben tto específico en HAP menos severa demostraron tener mejor pronóstico que aquellos en etapas más severa

esp2011 D'Alonzo GE et al. Ann Intern Med 1991; Kato I et al. Cancer 2001; Bjoraker JA et al. Am J Respir Crit Care Med 1998; Gaine SP et al. Lancet 1998; Humbert M et al. Am J Respir Crit Care Med 2006; Sitbon O et al. J Am Coll Cardiol 2002

## Etapas para el Dx

- **Sospecha clínica de HP**
  - Síntomas, screening, y hallazgos incidentales
- **Detección**
  - ECG, Rx de tórax, Eco Doppler
- **Identificación de otras causas de HP**
  - Funcional respiratorio, gases, TC, etc
- **Evaluación y clasificación de HAP**
  - Capacidad funcional y hemodinamia

esp2011 Galie N et al. Eur Heart J 2004

## Screening

- De rutina
  - Mutación conocida asociada con HP
  - Familiares de primer orden de HAPI
  - Esclerodermia
  - Cardiopatía congénita con shunt I-D
  - Hipertensión portal en evaluación de Tx hepático
- No rutinarios
  - Uso de anorexígenos
  - HIV (+)
  - Otras enfermedades del tejido conectivo
  - EPOC
  - Residentes en elevada altitud
- Asintomáticos
  - PSAP > 40 mm Hg está presente en 6% de normales > 50 años y 5% con BMI > 30

esp2011 Baret RJ et al. J Am Coll Cardiol 2004

## Factores de riesgo para HP

|   |   |
|---|---|
| <b>Definida</b><br>Aminorex<br>Fenfluramine<br>Dexfenfluramine<br>Aceite tóxico de raps (colza, canola)<br>Benfluorex | <b>Posible</b><br>Cocaína<br>Fenilpropranolamina<br>Hierba de San Juan<br>Quimioterápicos<br>Inhibidores selectivos de recaptación de serotonina<br>Pergolida |
| <b>Probable</b><br>Anfetaminas<br>L-triptófano<br>Metanfetaminas  | <b>Improbable</b><br>Contraceptivos orales<br>Estrógenos<br>Fumar cigarrillos   |

esp2011 Galie N et al. Eur Heart J 2009;30:2493-2537

## Clínica

### Síntomas

- Disnea (60% como síntoma inicial)
- Fatiga (19%)
- Síncope (8%)
- Dolor de pecho (7%)
- Presíncope (5%)
- Palpitaciones (5%)
- Edemas periféricos (3%)

### Signos

- Aumento del R2 pulmonar
- Dressler
- Cianosis
- Soplos
  - Regurgitación tricúspidea
  - Insuficiencia pulmonar
- Signos de fallo de VD
  - R3 derecho
  - Congestión sistémica

erp2011

Trow TK, et al. Clin Chest Med 2007;28:59

## Clases funcionales - WHO

- I Pacientes con HP sin síntomas que limiten la actividad física. La actividad física ordinaria no causa disnea, fatiga, dolor de pecho o presíncope
- II Pacientes con HP con limitación leve de la actividad física. Confortables en reposo. La actividad física ordinaria causa disnea o fatiga, dolor de pecho o presíncope
- III Pacientes con HP con limitación marcada de la actividad física. Confortables en reposo. La actividad física menos que ordinaria causa disnea, fatiga, dolor de pecho o presíncope
- IV Pacientes con HP con incapacidad para realizar cualquier actividad física sin síntomas. Manifiestan signos de fallo de VD. Disnea o fatiga pueden presentarse en reposo

erp2011

Rich S. Evtan, France: World Health Organization, 1998.

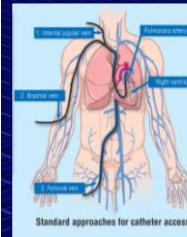
## Evaluación diagnóstica

| Evaluación               | Hallazgos   |
|--------------------------|---|
| Clínica                  | Síntomas, signos  |
| ECG                      | SAD, SVD (87%), eje a derecha (79%). Sens 55%, esp 70%  |
| Rx                       | Anormal 90%   |
| Función pulmonar y gases | Es común reducción de volúmenes y DLCO  |
| Ecocardiograma           | PSP, IT, IP, Septum, función VD, TAPSE, derrame pericárdico, VI                               |
| Centellograma V/Q        | Normal o baja probabilidad excluye Dx de HPTEC<br>Sensibilidad 90-100%, especificidad 94-100% |
| TC alta resolución       | Enf. intersticial, enfisema, EVOP   |
| Angio TC                 | Evaluación operabilidad HPTEC   |
| RMN                      | Evaluación de VD, causas de HP  |
| Lab e inmunología        | Colágeno, trombofilia, biomarcadores, HIV, tiroides   |
| Eco/TAC abdomen          | Higado, hipertensión portal   |

erp2011

Galie N et al. Eur Heart J 2009;30:2493-2537

## Cateterismo derecho



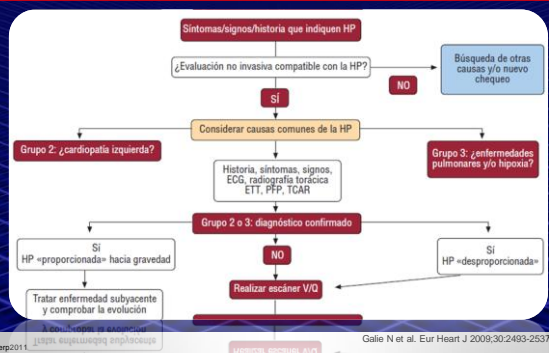
- Debe evaluar
  - Presión auricular derecha
  - Presiones de arteria pulmonar (S/D, Media)
  - PCP
  - GC / IC
  - RVP y RVS
  - Presión arterial y saturación venosa mixta
- Puede evaluar la respuesta a la prueba de vasorreactividad (adenosina, iloprost, ON)
  - 10-15% con respuesta sostenida en menos del 7%

| Fármaco       | Ruta        | Vida media | Rango de dosis*  | Incrementos* | Duración* |
|---------------|-------------|------------|------------------|--------------|-----------|
| Epoprostenol  | Intravenoso | 3 min      | 2-12 ng/kg/min   | 2 ng/kg/min  | 10 min    |
| Adenosina     | Intravenosa | 5-10 s     | 50-350 µg/kg/min | 50 µg/kg/min | 2 min     |
| Oxido nítrico | Inhalado    | 15-30 s    | 10-20 p.p.m      | -            | 5 min*    |

erp2011

Galie N et al. Eur Heart J 2009;30:2493-2537

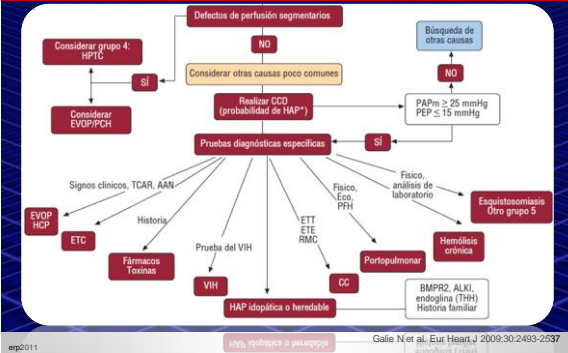
## Algoritmo diagnóstico



erp2011

Galie N et al. Eur Heart J 2009;30:2493-2537

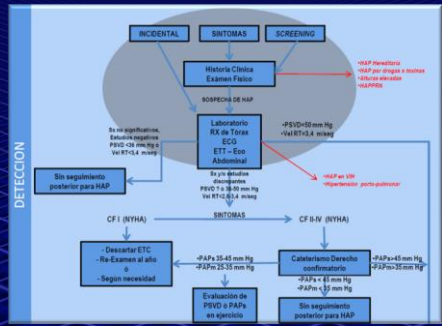
## Algoritmo diagnóstico



erp2011

Galie N et al. Eur Heart J 2009;30:2493-2537

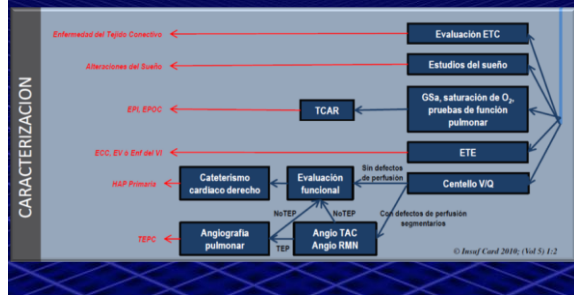
## Evaluación diagnóstica



esp2011

Insuf Card 2010; (Vol 5) 1-2

## Evaluación diagnóstica



esp2011

Insuf Card 2010; (Vol 5) 1-2

## Recomendaciones



### Estimación de HP basado en IT (VRT) y PSAP x Doppler

| Recomendación   | I | Ia | Ib | II |
|---|---|----|----|----|
| <b>Dx de HP x Eco improbable:</b><br>VRT ≤ 2.8 m/s, PSAP ≤ 36 mmHg, sin otros signos sugestivos   | C |    |    |    |
| <b>Dx de HP x Eco posible:</b><br>VRT ≤ 2.8 m/s, PSAP ≤ 36 mmHg, con otros signos sugestivos<br>VRT 2.9-3.4 m/s, PSAP 37-50 mmHg, con/sin otros signos sugestivos |   | C  | C  |    |
| <b>Dx de HP x Eco probable:</b><br>VRT > 3.4 m/s, PSAP > 50 mmHg, con/sin otros signos sugestivos   | B |    |    |    |
| <b>ECO de ejercicio</b><br>No está recomendado para screening   |   |    |    | C  |

esp2011

Galle N et al. Eur Heart J 2009;30:2493-2537

## Recomendaciones



### Manejo de acuerdo al Dx de HP por eco

| Recomendación  | I | Ia | Ib | II |
|--|---|----|----|----|
| <b>Probabilidad baja</b><br>ECO Dx improbable, sin síntomas, no prueba ulterior<br>ECO Dx improbable, síntomas con FdeR de HAP, ECO seg.<br>ECO Dx improbable, síntomas sin FdeR de HAP, buscar otras causas                 | C |    |    |    |
| <b>Probabilidad intermedia</b><br>ECO Dx posible, sin síntomas sin FdeR, ECO seg.<br>ECO Dx posible, síntomas con FdeR de HAP, CatDcho<br>ECO Dx posible, síntomas sin FdeR de HAP, buscar otras causas y ECO seg, o CatDcho | C |    | C  |    |
| <b>Probabilidad alta</b><br>ECO Dx probable, síntomas, con/sin FdeR de HAP, CatDcho<br>ECO Dx probable, sin síntomas con/sin FdeR de HAP, CatDcho  | C |    | C  |    |

esp2011

Galle N et al. Eur Heart J 2009;30:2493-2537

## Recomendaciones



### Cateterismo derecho

| Recomendación  | I | Ia | Ib | II |
|--|---|----|----|----|
| A todos los pacientes con HAP para confirmar Dx, severidad y considerar tto específico | C |    |    |    |
| Confirmar eficacia de tto específico   |   | C  |    |    |
| Confirmar deterioro clínico previo al tto combinado                                    |   | C  |    |    |

esp2011

Galle N et al. Eur Heart J 2009;30:2493-2537

## Recomendaciones



### Prueba de vasorreactividad

| Recomendación   | I | Ia | Ib | II |
|---|---|----|----|----|
| HAPI, hereditaria y asociada con anorexígenos para identificar candidatos a altas dosis de anticalcicos | C |    |    |    |
| Respuesta positiva: Reducción de PMAP ≥ 10 mmHg, con PMAP ≤ 40 mmHg sin reducción de GC                 | C |    |    |    |
| Sólo en centros de referencia   |   | C  |    |    |
| Uso de óxido nítrico  |   | C  |    |    |
| Puede realizarse en otras HAP   |   |    | C  |    |
| Uso de epoprostenol o adenosina EV  |   |    | C  |    |
| Uso de anticalcicos oral o EV no está recomendado   |   |    |    | C  |
| No está recomendado en otros grupos de HP (grupos 2, 3, 4 y 5)  |   |    |    | C  |

esp2011

Galle N et al. Eur Heart J 2009;30:2493-2537

## Caraterización hemodinámica



| Definición                                | Características   | Grupos clínicos  |
|---|---|--|
| Hipertensión pulmonar                     | PMAP $\geq 25$ mmHg   | Todos  |
| HP pre-capilar                            | PMAP $\geq 25$ mmHg<br>PCP $\leq 15$ mmHg<br>GC normal o reducido   | 1. Hipertensión arterial pulmonar<br>2. HP debida a enfermedad pulmonar<br>4. HP tromboembólica crónica<br>5. HP con mecanismos multifactorial o poco claros |
| HP post-capilar<br>- Pasiva<br>- Reactiva | PMAP $\geq 25$ mmHg<br>PCP $> 15$ mmHg<br>GC normal o reducido<br>- GTP $\leq 12$ mmHg<br>- GTP $> 12$ mmHg | 2. HP debida a cardiopatía izquierda   |

Galie N et al. Eur Heart J 2009;30:2493-2537

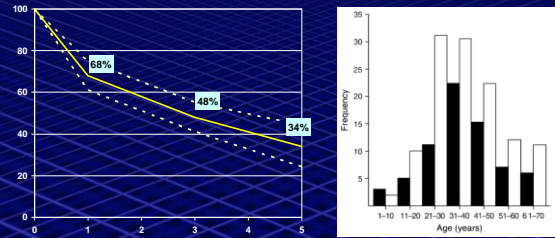
erp2011

## Pronóstico



### HAP Idiopática - NIH Registry

194 pacientes en 32 centros, 1981-85, seguidos hasta 1988, supervivencia media: 2.8 años (IC95%: 1.9-3.7).



Rich S et al. Ann Intern Med 1987;107(2):216-23  
D'Alonzo GE, et al. Ann Intern Med. 1991;115(5):343-9

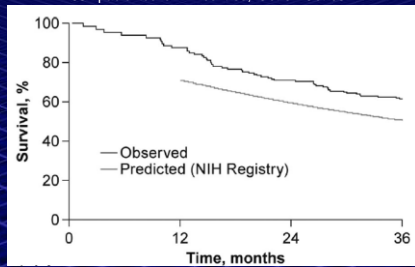
erp2011

## Supervivencia actual



### HAP idiopática, familiar, asoc anorexígenos Registro Francés

354 pacientes en 17 centros, Oct-02-Oct-03



Humber M, et al. Circulation. 2010;122:156-163

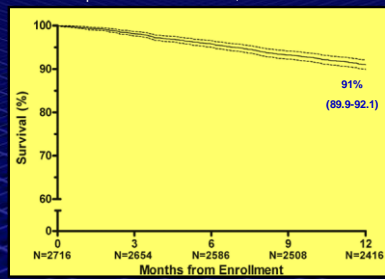
erp2011

## Supervivencia actual



### HAP Grupo 1 – REVEAL Registry

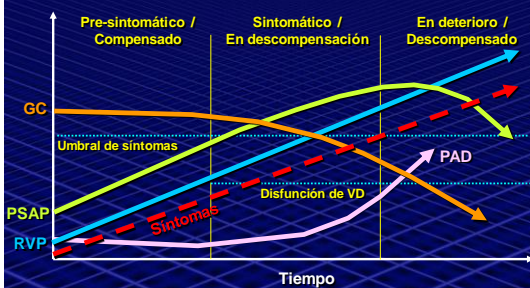
2716 pacientes en 54 centros, 2006-2009



Benza LR, et al. Circulation. 2010;122:164-172

erp2011

## Progresión de la HAP



Rich et al. In Harrison's Principles of Internal Medicine. 15th ed. 2001:1506-7

erp2011

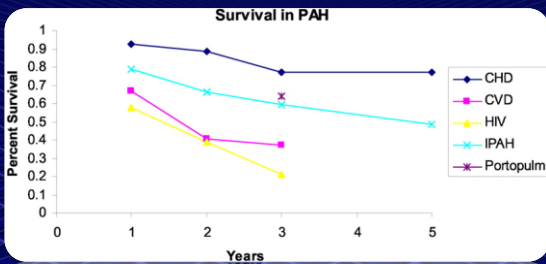
## Marcadores de riesgo en HTP



|                          |   |
|--------------------------|---|
| <b>Demográficos</b>      | • Edad, Sexo, Grupo y subgrupo, Progresión                                |
| <b>Clínicos</b>          | • Síntomas (síncope, hemoptisis), Clase funcional, TAS, FC, IC, arritmias |
| <b>Co morbilidades</b>   | • Fallo renal, Anemia, Hiperbilirrubinemia                                |
| <b>Biomarcadores</b>     | • Rutinarios: ácido úrico, sodio<br>• Nuevos: PN, Tn, etc                 |
| <b>Ecocardiográficos</b> | • Función de VD, TAPSE, Derrame pericárdico, índice Tei                   |
| <b>Funcionales</b>       | • Caminata 6 min, DLCO, MVO2  |
| <b>Hemodinámicos</b>     | • PAD, GC, RVP<br>• Respuesta vasodilatadora                              |
| <b>Imágenes</b>          | • RNM: Disfunción de VD   |

erp2011

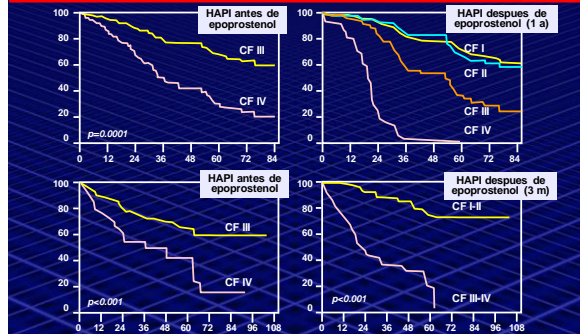
## Causa de HAP



esp2011

McLaughlin V V et al. Chest 2004;126:78S-92S

## Clase funcional

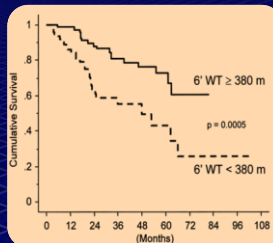


esp2011

Barat RJ et al. J Am Coll Cardiol 2004

## Caminata de 6 minutos

- Útil para determinar severidad
- Simple y accesible
- Predice sobrevida
- Se correlaciona con score de Borg (nivel de disnea)
- Saturación arterial: reducción predice mortalidad
- Punto final en ensayos clínicos

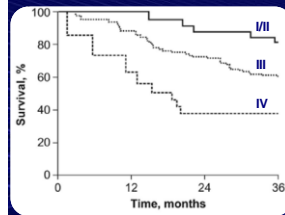


esp2011

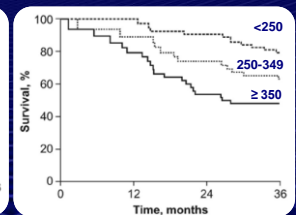
Sitbon J Am Coll Cardiol 2002;40:780

## Marcadores de riesgo en el registro Francés

### Clase Funcional



### Caminata 6 min



esp2011

Humber M, et al. Circulation. 2010;122:156-163

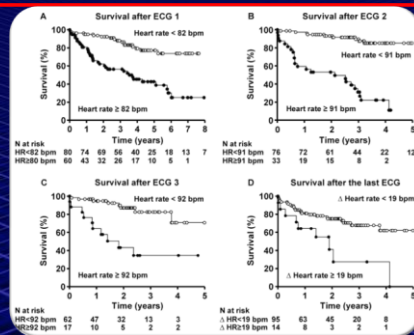
## Marcadores de riesgo en el registro Francés

|                 | Casos incidentes + prevalentes |             |        |
|-----------------|--------------------------------|-------------|--------|
|                 | HR                             | IC 95%      | p      |
| Caminata 6 min. | 0.996                          | 0.993-0.999 | 0.004  |
| Sexo            |                                |             |        |
| •Varón          | 1                              |             |        |
| •Mujer          | 0.375                          | 0.212-0.662 | <0.001 |
| GC              | 0.759                          | 0.599-0.961 | 0.02   |

esp2011

Humber M, et al. Circulation. 2010;122:156-163

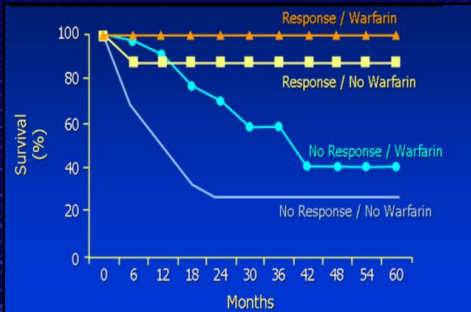
## Frecuencia cardíaca



esp2011

Henkens IR, et al. Am J Cardiol 2009;103:1451-1456

## Test de vasoreactividad



esp2011

Rich et al. N Eng J Med 1992;327:76

## Biomarcadores

### Fallo cardíaco derecho

- BNP, NT-proBNP

### Daño miocárdico

- TnT, TnI, hsTn
- Proteína unida a ácidos grasos libres cardíacos (H-FABP)

### Disfunción endotelial y/o plaquetaria

- Endotelina 1, Dímero D, Factor de Von Willebrand, Dimetil arginina asimétrica (ADMA), Serotonina

### Alteración del metabolismo oxidativo

- Ácido úrico
- Guanosin monofosfato cíclico (cGMP)

### Inflamación

- PCR

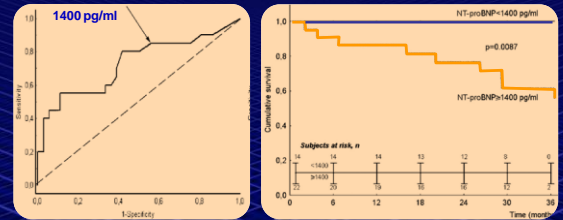
esp2011

## BNP y NT-proBNP

- Son secretados principalmente por los ventrículos (disfunción de VD y VI)
- Marcadores
  - Disfunción VD/Fallo cardíaco derecho
    - Evaluado por ECO y Cat
    - Menor capacidad de ejercicio
    - Peor CF
  - Progresión de la hipertensión pulmonar
    - BNP > 150 pg/ml (aumento > 180 pg/ml) se asoció con > mortalidad
  - Respuesta a la terapia.
    - Test de vasoreactividad: Distinción respondedores vs no.
    - Sildenafil produjo una reducción significativa del BNP.
    - Reducción > 50% con epoprostenol
- Limitaciones:
  - Otras condiciones: insuficiencia renal, enfermedad coronaria y fallo VI
  - NT-proBNP > estabilidad y exactitud interna que el BNP.

esp2011

## NT-proBNP y pronóstico

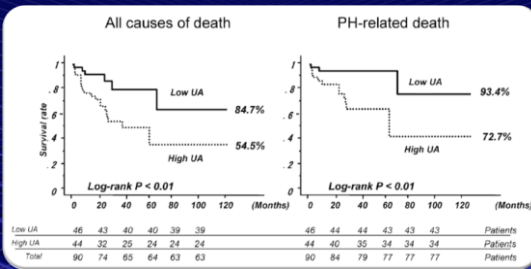


esp2011

Fijalkowska A, et al. CHEST 2006; 129:1313-1321

## Acido úrico y pronóstico

Ac úrico > 4.7 mg/dl



esp2011

Njman W, et al. Int Heart J 2007; 48: 523-532

## Marcadores de riesgo

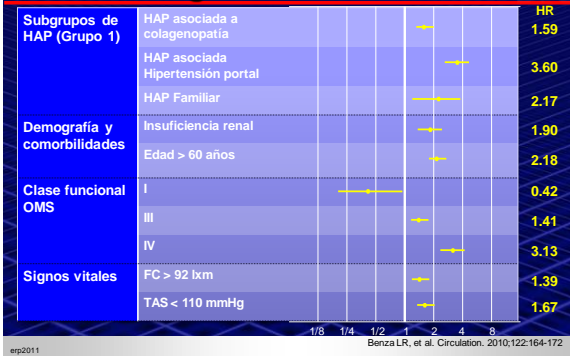
| Determinante de riesgo           | ACCH/AHA 2009                    |                                   | ESC/ERS 2009                    |                                  |
|----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|
|                                  | Bueno                            | Malo                              | Bueno                           | Malo                             |
| <b>Pronóstico</b>                | Bueno                            | Malo                              | Bueno                           | Malo                             |
| Evidencia clínica de fallo de VD | No                               | SI                                | No                              | SI                               |
| Progresión de síntomas           |                                  | SI                                |                                 | SI, incluyendo síncope           |
| Clase OMS                        | II                               | III, IV                           | I, II                           | IV                               |
| Distancia 6 min                  | > 400 m                          | < 300 m                           | > 500 m                         | < 300 m                          |
| MVO2                             | > 10.4 ml/kg/min                 | < 10.4 ml/kg/min                  | > 15 ml/kg/min                  | < 12 ml/kg/min                   |
| Eco                              | Disfunción de VD mínima          | Derrame peric. dilat./disf. de VD | TAPSE > 2.0 cm                  | Derrame peric. TAPSE < 1.5 cm    |
| Hemodinamia                      | PAD < 10 mmHg, IC < 2.5 l/min/m2 | PAD > 20 mmHg, IC < 2.5 l/min/m2  | PAD < 8 mmHg, IC > 2.5 l/min/m2 | PAD > 15 mmHg, IC < 2.0 l/min/m2 |
| Biomarcadores                    | Elevación mínima BNP             | Elevación significativa BNP       | BNP/proBNP casi normal          | BNP/proBNP muy elevado           |

esp2011

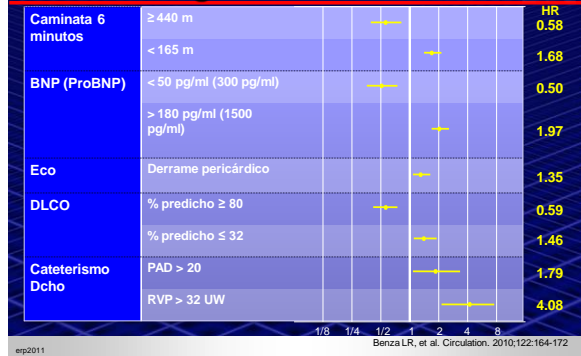
Gallo N et al. Eur Heart J 2009;30:2493-2537

McLaughlin W et al. J Am Coll Cardiol 2009;53:1753-619

## Marcadores de riesgo en el registro REVEAL



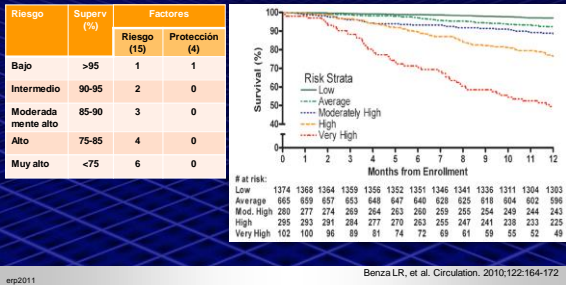
## Marcadores de riesgo en el registro REVEAL



## Supervivencia actual

### HAP Grupo 1 – REVEAL Registry

2716 pacientes en 54 centros, 2006-2009

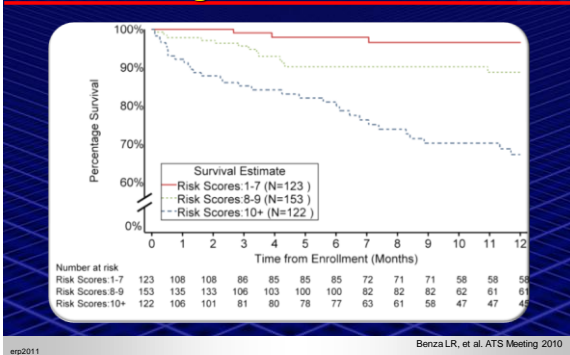


## Calculador de riesgo Registro REVEAL

- Multivariable model coefficients were replaced with integer values to create calculator
- Risk Calculator allows easy tabulation of risk score
- Not mentioned in Circ paper – will be included in validation paper



## Calculador de riesgo Registro REVEAL



## Conclusiones

- En la actualidad el pronóstico de la HP ha mejorado
- Sin embargo continua siendo una condición con elevada morbi-mortalidad
- El riesgo puede ser estratificado a través de herramientas sencillas y de la evaluación rutinaria
- La aplicación de biomarcadores se encuentra en una etapa incipiente, excepto para los PN
- En Argentina, datos preliminares muestran el perfil epidemiológico real
- La evaluación es muy variable, con elevada utilización de tratamiento específico