ISSN 1850-1044
© 2010 Silver Horse

Epidemiología de la hipertensión pulmonar

Norma Naval*

Resumen

La hipertensión pulmonar (HP), como tópico de la medicina clínica y de la ciencia médica, ha tenido grandes progresos en relativamente poco tiempo. Se la estudia desde hace más de un siglo, cuando Ernest Von Romberg en 1891 describió por primera vez las alteraciones morfológicas en las arterias pulmonares. Pero el interés de la comunidad médica empieza en 1973 con la primera reunión internacional realizada en Génova dedicada a la HP "primaria", cuando la incidencia de la HP había aumentado notablemente debido al anorexígeno fumarato de aminorex. Posteriormente en 1981 empieza el Registro Nacional Americano, a partir del cual comenzó a sistematizarse la información referente a la epidemiología e historia natural de la enfermedad.
Las décadas pasadas han sido testigo del creciente interés en el campo de la hipertensión arterial pulmonar (HAP), reflejado en el gran número de publicaciones sobre diagnóstico, indicadores de mal pronóstico, nuevas drogas y conocimiento de su patogenia. Los registros más amplios y recientes se reportaron en Francia en el 2006 y en Suiza en el 2007, con datos que refuerzan que la HAP es una enfermedad rara, pero que hay notables diferencias en la HAP asociada a condiciones subyacentes. Esto pone de relieve la importancia de los registros nacionales para identificar las características regionales de la enfermedad.
Lamentablemente no en todos los países hay datos epidemiológicos disponibles, incluido el nuestro, que tiene evidencias de subregistros.
Debemos reforzar los programas que ayuden al mejor conocimiento de esta enfermedad por la población médica e impulsar un registro único de datos.

Insuf Card 2010 (Vol 5)4:192-196

Palabras clave: Hipertensión arterial pulmonar - Epidemiología - Registro

Summary

Epidemiology of pulmonary hypertension

As a topic of clinical medicine and medicine science, pulmonary hypertension (PH) has made great progresses in a relatively short time. It has been studied for more than a century, when in 1891 Ernest Von Romberg described morphological changes of pulmonary arteries for the first time. Nevertheless, medical community interest began in 1973 with the first international meeting held in Geneva dedicated to "primary" PH, when PH incidence had increased significantly due to anorexigen aminorex fumarate. Subsequently in 1981, the American National Registry was started, systematizing information about epidemiology and natural history of this disease.
Within past decades interest in pulmonary arterial hypertension (PAH) has increased, being reflected in the large amount of publications about diagnosis, poor prognostic indicators, new drugs and knowledge of its pathogenesis.

* Médico neumonólogo recertificado.
Médico de planta permanente Hospital "Angel C. Padilla". Tucumán.
Médico neumonólogo del departamento de Hipertensión Pulmonar del Instituto de Cardiología Tucumán.
Ex Docente de la Universidad Nacional de Tucumán.
Tucumán. República Argentina.

Correspondencia: Dra. Norma Naval
Los Ceibos 1136. CP: 4107. Yerba Buena. Tucumán. República Argentina.
Tel: (0381) 4250194 - (0381) 4637141
E-mail: grellet-naval@arnet.com.ar

Recibido: 08/03/2010
Aceptado: 23/09/2010

Larger and latest registries where reported in France 2006 and Switzerland 2007, with data that reinforce that PAH is a rare disease, but that there are notable differences with PAH associated with underlying conditions. This shows the importance of national registries for the identification of regional characteristics of the disease.
Unfortunately, there are no epidemiological data available in most countries, including ours that has sub-registry evidences.
We must reinforce programs towards a better knowledge of this disease, and propel a unique data registry.

Keywords: *Pulmonary arterial hypertension - Epidemiology - Registry*

Resumo

Epidemiologia da hipertensão pulmonar

A hipertensão pulmonar (HP), como tema da medicina clínica e da ciência médica, tem feito um grande progresso em um tempo relativamente curto. Tem sido estudada há mais de um século, quando em 1891 Ernest Von Romberg descreveram pela primeira vez alterações morfológicas das artérias pulmonares. O interesse da comunidade médica começou em 1973 com a primeira reunião internacional realizada em Gênova dedicado a o HP "primária", quando a incidência de HP tinha aumentado significativamente devido ao anorexígeno fumarato de aminorex. Posteriormente, em 1981, o Registro Nacional Americano foi iniciado, a partir da qual começará a organizar as informações sobre a epidemiologia e história natural da doença.
Nas últimas décadas têm testemunhado um interesse crescente no campo da hipertensão arterial pulmonar (HAP), refletido no grande número de publicações sobre o diagnóstico, os indicadores de mau prognóstico, novas drogas e compreensão da sua patogênese. Os registros de maiores e mais recentes foram registrados na França em 2006 e na Suíça em 2007, com dados reforçam que a HAP é uma doença rara, mas existem diferenças notáveis na HAP associada com condições subjacentes. Isto evidencia a importância dos registros nacionais, para identificar as características regionais da doença.
Infelizmente, não há dados epidemiológicos disponíveis em todos os países, incluindo o nosso que tem provas de subnotificação.
Temos de fortalecer os programas que ajudam a uma melhor compreensão da doença pela população médica e promover o registro de dados único.

Palavras-chave: *Hipertensão arterial pulmonar - Epidemiologia - Registro*

Introducción

En los últimos años se han producido importantes avances en la atención clínica y muy especialmente en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP), con mejoría significativa en la expectativa de vida de los pacientes con las formas más graves de la enfermedad.
Estas innovaciones se han reflejado en *guías de práctica clínica basadas en la evidencia*, elaboradas por sociedades científicas internacionales, y *consensos de expertos*, que constituyen la referencia actual para el diagnóstico y tratamiento de la HAP[1].
Las guías clasifican la utilidad o eficacia del procedimiento y/o tratamiento en grados de recomendación y niveles de evidencia.
De las Guías se desprenden aspectos que inciden en la práctica asistencial:
- Para el correcto manejo de la HAP, especialmente las formas más graves, se requiere de técnicas y personal especializado con experiencia sólida en la enfermedad.
- La atención de los pacientes con HAP es multidisciplinaria, y los especialistas que intervienen en los procesos diagnóstico y terapéutico, deben actuar coordinadamente.
- En todas las guías clínicas actuales se sugiere la necesidad de derivar los casos en que se sospeche hipertensión arterial pulmonar o hipertensión pulmonar por tromboembolismo crónico (HPTEC) a *Unidades de Referencia* especializadas en esta enfermedad[2].
A fin de atender a estas necesidades es conveniente que en todo nuestro país existan estructuras asistenciales adecuadas a los estándares de calidad exigibles para el manejo clínico y terapéutico complejo de pacientes con hipertensión pulmonar (HP).

Epidemiología e historia natural de la hipertensión pulmonar

La hipertensión pulmonar reúne un grupo de enfermedades caracterizadas por el aumento progresivo de la resistencia vascular pulmonar (RVP) que conduce al fallo del ventrículo derecho y a la muerte prematura[1].
La HP se define como el incremento anómalo de la pre-

sión en la arteria pulmonar. Existe HP cuando la presión media en la arteria pulmonar (PAPm) es ≥ a 25 mm Hg en reposo[3].

La información referente a la epidemiología de esta enfermedad comenzó con un registro prospectivo realizado en Estados Unidos en la década del '80 en los Institutos Nacionales de Salud (NIH), en el que se describe por primera vez la evolución a cinco años de 187 pacientes con *HAP "primaria"* revelando (Tabla 1):

- El tiempo promedio entre el comienzo de los síntomas y el diagnóstico era de 2 años.
- Existencia de una mala evolución sin tratamiento, con sobrevida promedio de 2,8 años desde el diagnóstico por cateterismo derecho; y que a los 5 años sólo el 34% estaba vivo.
- La enfermedad afectaba a pacientes jóvenes (edad promedio 36 años), siendo casi dos veces más frecuente en mujeres que en varones (1,7:1) y tenía una incidencia de 1-2 casos/1.000.000 habitantes/año[4,5].

En el año 2002, comenzó un estudio de registro nacional francés (*French Network on Pulmonary Arterial Hypertension*), que describió la evolución en 3 años de 674 pacientes mayores de 18 años con HAP, documentada hemodinámicamente[6].

En primer lugar, este estudio francés mostró que actualmente la sobrevida al año (88%) es mejor que en la década del '80; a pesar de que durante el tiempo en el que se llevó a cabo la investigación (Octubre 2002/Octubre 2003), sildenafil todavía no estaba autorizado en Francia y bosentan estaba reservado para pacientes en clase funcional (CF) III de la *New York Heart Association* (NYHA).

En segundo lugar, los registros mostraron una prevalencia de HAP de 15 casos por millón de habitantes adultos y una incidencia de 2,4 casos/1.000.000 habitantes adultos/año.

Asimismo, aportó que en más de la mitad de los casos (56,5%), la HAP está asociada a otras condiciones patológicas como enfermedades del tejido conectivo (ETC) (15,3%), cardiopatías congénitas (11,3%), hipertensión portal (10,4%), infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (6,2%), drogas y toxinas en especial anorexígenos (9,5%).

En el otro 43,5% de los 674 pacientes del registro francés, la HAP no estaba relacionada a un factor identificable, son ellas las formas idiopáticas o familiares.

Los resultados franceses modificaron además el concepto de que la HAP era una enfermedad de mujeres jóvenes en etapa fértil de la vida.

La edad promedio de los pacientes fue 50 ± 15 años: el 25% tenía 60 años y un 10% de ellos 70 años o más.

Pero lamentablemente, siguió mostrando que los pacientes son diagnosticados en un estadio avanzado de la enfermedad:

- Presencia de síntomas durante un período ≥ 27 meses.
- Deterioro significativo de la capacidad funcional (75% estaba en CF III o IV de la NYHA).
- Prueba de resistencia al ejercicio (prueba de la caminata de 6 minutos -PM6M- 329 metros) y variables hemodinámicas de mal pronóstico: PAPm ≥ 55 mm Hg; índice cardíaco ≤ 2,5 L/min/m^2.

El último registro de EEUU publicado en 2007 (realizado entre 1982 y 2006, de tan solo Chicago como centro de referencia), incluyendo 578 pacientes con HAP enrolados en el grupo 1 (si bien no revela la situación general de EEUU), mostró otra característica interesante: el 30% de los pacientes estaba tratado con bloqueantes de los canales de calcio y sólo el 4,6% de ellos tenía una prueba de vasorreactividad positiva[7].

De este y otros estudios se desprende que el diagnóstico de HAP es tardío y un porcentaje significativo de estos

Tabla 1. Prevalencia de la hipertensión arterial pulmonar[3]

Condición		Prevalencia
HAP		15 casos/millón de habitantes
HAPI		5,9 casos/millón
HAPF	Vanderblit	107 familias US: 300 pacientes HAP entre 2300 individuos
	Columbia	100 familias US: 353 pacientes HAP entre 3400 individuos
	Utha	28 familias
		probable superación de registros
HAPA		
Esclerodermia		7-12%
Hipertensión portal		5,3%
VIH		0,5%
C. Congénitas con *shunt* S/P		1,6 - 12,5 casos/millón de adultos
Anemia hemolítica crónica		Faltan estudios (9% VRT ≥ 3 m/seg)
Esquistosomiasis		30% en dos centros de HP de Brasil

HAPI: Hipertensión arterial pulmonar idiopática. HAPF: Hipertensión arterial pulmonar familiar. HAPA: Hipertensión arterial asociada. VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana. C congénitas con *shunt* S/P: Cardiopatías congénitas con *shunt* sistémico pulmonar. VRT: Velocidad de regurgitación tricuspídea. HP: Hipertensión pulmonar.

Tabla 2. Epidemiología e historia natural

- No todos los datos epidemiológicos de EEUU y Europa, reflejan la realidad mundial de la HAP, por las múltiples diferencias socioeconómicas, geográficas y de prevalencia de enfermedades asociadas.
- En países como Brasil, una considerable parte de casos de HAP (30%) está vinculada a infección por Schisostomiasis mansoni (Esquistosomiasis o bilharzia)[17].
- Se hace necesario que países en vías de desarrollo, tengan su propio registro de HAP.
- En el Primer Simposio Latinoamericano de Hipertensión Arterial Pulmonar (Cartagena, Agosto 2008) se organizó el comienzo de un primer registro latinoamericano de HAP con la participación de Argentina, Brasil, Chile, Colombia, México y Venezuela.

EEUU: Estados Unidos. HAP: Hipertensión arterial pulmonar.

pacientes está estudiado y tratado inadecuadamente.
A estos conocimientos epidemiológicos de la HAP también se agregaron:
A- El reconocimiento de que la HAP asociada (HAPA) a determinadas patologías como ETC, especialmente la esclerodermia, tiene peor pronóstico y la HAPA a cardiopatías congénitas mejor pronóstico que hipertensión arterial pulmonar idiopática (HAPI) o primaria[8,9].
B- El valor pronóstico de determinados signos y síntomas son expresiones de la función del ventrículo derecho[10] como:
- La severidad de la disnea, medida por la clase funcional de la NYHA.
- La tolerancia al ejercicio, con la distancia recorrida en PM6M.
- Variables ecocardiográficas: derrame pericárdico, presión media aurícula derecha (PMAD).
- Algunas variables hemodinámicas: índice cardíaco.
- Permanecer en CF III-IV a pesar de tratamiento con epoprostenol en infusión durante 3 meses.
Además, se han publicado varios trabajos sobre HAP en pacientes con enfermedad pulmonar crónica (EPOC).
La mayoría de los estudios hemodinámicos se ha realizado en pacientes con severa EPOC, con una incidencia alta de HAP (86%) de leve a moderada, y sólo un pequeño porcentaje (5%) con PAPm severa, ≥ 45 mm Hg[11].
Un estudio retrospectivo con hemodinamia de 998 pacientes con EPOC[12] mostró claramente un subgrupo de pacientes con obstrucción moderada de la vía aérea (VEF1 50% previsto), pero grave hipoxemia sin hipercapnia y difusión muy baja de monóxido de carbono (DLCO), con severa PAPm. La severidad de la HAP se correlacionó con mayor frecuencia de internaciones por exacerbaciones y menor sobrevida.
Estos resultados indican que existe un subgrupo de pacientes con EPOC con "HP desproporcionada" compartiendo algunas características clínicas con HAPI.
Esta combinación de patologías no tiene aún una explicación clara.
Parece probable que estos enfermos con EPOC e HAP moderada a severa (PAPm > 36 mm Hg), presenten enfermedad vascular predominante y también puedan beneficiarse con tratamiento vasodilatador específico[13].
Actualmente, se encuentra en proceso un registro observacional multicéntrico REVEAL (*Registry to Evaluate Early and Long Term Disease Management*) proveniente de 54 centros de Estados Unidos, que enrola pacientes con HAP desde marzo de 2006 hasta el año 2012[14-16].
Desde la primera publicación de 1987 hasta la actualidad, se ha sumado entonces una valiosa información a la epidemiología de la HAP.
Sin embargo, no todos los datos epidemiológicos de EEUU y Europa, reflejan la realidad mundial de la HAP, por las múltiples diferencias socioeconómicas, geográficas y de prevalencia de enfermedades asociadas. En países como Brasil por ejemplo, una considerable parte de casos de HAP (30%) está vinculada a infección por *Schisostomiasis mansoni* (Esquistosomiasis o bilharzia)[17] (Tabla 2).
Esto muestra la necesidad de que los países en vías de desarrollo tengan su propio registro de HAP.

Epidemiología de la HAP en Latinoamérica y Argentina

En el Primer Simposio Latinoamericano de Hipertensión Arterial Pulmonar (Cartagena, Agosto 2008) se organizó el comienzo de un primer registro latinoamericano de HAP con la participación de Argentina, Brasil, Chile, Colombia, México y Venezuela.
La falta de datos epidemiológicos sobre el estado actual de la HAP en la República Argentina es un ejemplo más de la necesidad de información precisa.
En la investigación realizada por el Dr. Marcelo Melero y colaboradores en la Dirección de Estadística e Información de Salud del Ministerio de Salud, Presidencia de la Nación de la República Argentina, se identificaron todos los egresos hospitalarios con diagnóstico de HAPI (hipertensión pulmonar primaria, CIE 127,0)[18]:
- En el 2005, egresaron 160 pacientes con el diagnóstico de HAPI.
- El 43% de los pacientes tenía < 30 años.
- Casi el 40% se concentra en la provincia de Buenos Aires.
- Entre el año 2005 y el año 2006 se registró el fallecimiento de 115 pacientes con HAPI como causa de muerte.
- El 62,6% se registró en las provincias de Buenos Aires, Santa Fe y en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
Tanto los casos diagnosticados como los fallecidos no parecen reflejar la realidad de cada provincia en relación a la distribución homogénea de la enfermedad, lo que habla

de subdiagnóstico y de mayor prevalencia en ciudades con centros de derivación.

De acuerdo a las tasas de prevalencia e incidencia aceptadas internacionalmente, para los 37.869.723 habitantes de la Argentina (Censo 2001), debería haber 600-2000 pacientes con HAP, con 90-300 casos nuevos por año.

En la actualidad, se diseñó un registro observacional multicéntrico HINPULSAR (*Registro de HIperteNsión PULmonar y aSociaciones en la ARgentina)* para tratar de responder a cuestiones relevantes de la hipertensión pulmonar en la Argentina: epidemiología, perfil clínico, estrategia de diagnóstico y manejo, patrón de derivación, modalidades de tratamiento y pronóstico, que enrola pacientes con HAP desde enero a junio de 2010 (retrospectivo) y desde junio de 2010 a junio de 2011 (prospectivo)[19].

Conclusiones

Es más que evidente que nuestra realidad no se correlaciona con estas estimaciones y que muchos argentinos con HAP no tienen diagnóstico o transcurren su enfermedad con diagnóstico incorrecto y con asistencia y tratamientos inadecuados.

Uno de los retos es sospechar la enfermedad lo más tempranamente posible, momento en el cual la disnea como uno de los síntomas cardinales es poco aparente.

Una propuesta comprende la estrategia de *screening* en poblaciones de riesgo, como aquellos con esclerosis sistémica, drepanocitosis, familiares directos de afectos de formas idiopáticas de HAP o portadores de predisposición genética identificada.

Medidas de prevención, procedimientos que permiten el diagnóstico en fases tempranas, el uso de fármacos específicos junto con otras intervenciones médicas no farmacológicas son capaces de modificar el curso natural de la enfermedad.

Referencias bibliográficas

1. Badesch DB, Abman SH, Simonnean G, Rubin LJ, Mclaughlin W. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension. Update ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2007;131:1917-1928.
2. Barbera JA, Escribano P, Morales P, et al. Standards of care in pulmonary hypertension. Rev Esp Cardiol 2008;61(2):170-184.
3. Simonneau G. et al. Classification and epidemiology of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2009;54(Suppl S):S43-54.
4. Rich S, Danzker DR, Ayres SM, et al. Primary pulmonary hypertension: a national prospective study. Ann Intern Med 1987;107:216-223.
5. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension: results of a national prospective study. Ann Intern Med 1991;115:343-349.
6. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. Am J Respir Crit Care Med 2006;173:1023-1030.
7. Thenappan T, Shah SJ, Rich S. Gomberg-Maitland M. A USA-based registry for pulmonary arterial hypertension: 1982-2006. Eur Respir J 2007;30:1103-1110.
8. Mukerjee D, St George D, Coleiro B, et al. Prevalence at outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension. Application of a registry approach. Ann Rheum Dis 2003;62;11:1088-1093.
9. Bouzasa B, Gatzoulisb MA. Hipertensión arterial pulmonar en adultos con cardiopatía congénita. Rev Esp Cardiol 2005;58(5):465-469.
10. McLaughin VV, Presberg KW, Doyle RL, et al. American College of Chest Physicians. Prognosis of pulmonary arterial hypertension. ACCP evidence-based clinical practice guideline. Chest 2004;126:78S-92S.
11. Scharf SM, Iqbal M, Keller C, Criner G, Lee S, Fessler HE. Hemodynamic characterization of patients with severe emphysema. Am J Respir Crit Care Med 2002;166:314-322.
12. Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N, et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2005;172:189-194.
13. Thabut G, Dauriat G, Stern JB, et al. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. Chest 2005;127:1531-1536.
14. McGoon MD, Krichman A, Farber HW, Barst RJ, Raskob GE, Liou TG, et al. Design of the REVEAL Registry for US patients with pulmonar hypertension. Mayo Clin Proc 2008;83:923-931.
15. Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG, Krichman AM, Farber HW, Frost AE, Barst RJ, Benza RL et al. Pulmonary Arterial Hypertension: Baseline Characteristics From the REVEAL Registry. CHEST 2010; 137(2):376-387.
16. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, Frantz RP, Foreman AJ, Coffey CS, Frost AE, Barst RJ, Badesch DB, et al. Predicting Survival in Pulmonary Arterial Hypertension: Insights From the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). Circulation 2010;122:164-172.
17. Lapa MS, Ferreira EV, Jardim C, et al. Clinical characteristics of pulmonary hypertension patients in two reference centres in the city of Sao Paulo. Rev Assoc Med Bras 2006;52:139-143.
18. Melero MJ. Estado actual de la hipertensión arterial pulmonar. Insuf Card 2009;4(1):23-26.
19. Perna ER, Diez F, Perrone SV y col. Diseño del Registro HINPULSAR (Hipertensión PULmonar y aSociaciones en la ARgentina). Insuf Card 2010;5(3):126-131.