

## Frecuencia Etiológica de la Hipertensión Pulmonar en un Ambulatorio de Referencia en Bahía

Cesar Machado, Ísis Brito, Denile Souza, Luis Cláudio Correia

Fundación Bahiana para el Desarrollo de las Ciencias - Escuela Bahiana de Medicina y Salud Pública, Salvador, BA, Brasil

### Resumen

**Fundamento:** La hipertensión pulmonar (HP) es la resultante de diversas etiologías con posibles influencias geográficas, pero pocos trabajos describen la frecuencia etiológica de la HP, especialmente en nuestro medio. No está claro si existe asociación entre etiología y nivel de presión pulmonar o intensidad de la sintomatología.

**Objetivo:** (1) Describir la prevalencia etiológica de la HP en Bahía; (2) evaluar si la etiología es factor determinante en el nivel de presión pulmonar; (3) evaluar si la etiología es factor determinante en la clase funcional; (4) identificar los demás predictores del nivel de presión pulmonar y de la clase funcional.

**Métodos:** Estudio observacional, de corte transversal, en portadores de HP atendidos en el Ambulatorio Magalhães Neto, entre junio de 2005 y diciembre de 2007. La HP fue definida como presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) > 40 mmHg por ecocardiograma. No se incluyó a los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica o deterioro del ventrículo izquierdo.

**Resultados:** Se estudiaron a 48 pacientes con PSAP de  $86 \pm 24$  mmHg. En cuanto a la etiología, el 42% de los pacientes fue clasificado como idiopático, seguido del 25% por esquistosomiasis, el 19% por cardiopatía congénita y el 10% por embolia pulmonar crónica. El mayor tiempo de enfermedad predice presiones más elevadas en cardiópatas. Los individuos con esquistosomiasis tuvieron mejor desempeño funcional cuando se los comparó con los demás ( $456 \pm 58$  vs.  $299 \pm 138$  metros,  $P = 0,005$ ). Pacientes con etiología esquistosomiasis y edades más jóvenes cursan con mejor capacidad funcional.

**Conclusión:** (1) Prevalece la clasificación idiopática, y la esquistosomiasis constituye la causa específica más frecuente en nuestro medio; (2) pacientes con etiología esquistosomiasis y de edades menores presentan mejor clase funcional; (3) la cardiopatía congénita resulta en mayor nivel de presión en la arteria pulmonar, probablemente debido al mayor tiempo de enfermedad. (Arq Bras Cardiol 2009; 93(6):661-668)

**Palabras-clave:** Hipertensión pulmonar/etiología, esquistosomiasis.

### Introducción

La hipertensión pulmonar (HP) representa un grupo de enfermedades caracterizadas por el aumento continuo de la presión vascular pulmonar, que, progresivamente, puede resultar en cuadros avanzados de falla ventricular derecha<sup>1</sup>. En 2003, especialistas de la Organización Mundial de la Salud definieron una clasificación etiológica de la HP, tendiente a contribuir con el manejo clínico de esos pacientes<sup>2</sup>.

Existen diferencias regionales en cuanto a la etiología de la HP. Por ejemplo, en Francia<sup>3</sup>, la frecuencia de HP por drogas anorexígenas es mayor que lo descrito en los Estados Unidos de América<sup>4</sup>. Por lo tanto, es probable que

exista una fuerte influencia regional en la etiología de la HP, justificando la reproducción de esos estudios de prevalencia en nuestro medio, en el cual la esquistosomiasis es considerada enfermedad endémica.

En Brasil, el único estudio publicado aborda el perfil epidemiológico de esos pacientes en dos centros de referencia en la Ciudad de São Paulo<sup>5</sup>, basándose en análisis retrospectivos de historias clínicas. Por actuar como centros que atraen pacientes de varias regiones del país, el estudio fue considerado por los autores una muestra representativa de la población brasileira portadora de HP.

En el presente trabajo, describimos la prevalencia de las diferentes etiologías de hipertensión pulmonar en un centro de referencia de la capital bahiana, llevando a cabo una investigación sistemática y predefinida de la causa de la enfermedad. Testeamos también la hipótesis de que la gravedad clínica guarda relación con la etiología del problema.

**Correspondencia:** César Garcia Machado •

Rua Cláudio Arouca, 115/1202, Brotas - 40290-160 - Salvador, Ba, Brasil  
E-mail: cgmmachado@yahoo.com

Artículo recibido el 30/03/08; revisado recibido el 07/10/08; aceptado el 21/11/08.

### Métodos

#### Población del estudio

El presente estudio observacional, de corte transversal, fue realizado en el Ambulatorio de HP del Hospital Universitario Profesor Edgar Santos, de la Universidad Federal de Bahía, uno de los dos ambulatorios especializados en HP en el estado. Fueron considerados candidatos al estudio los pacientes atendidos en esa unidad, entre junio de 2005 y diciembre de 2007, con diagnóstico ecocardiográfico de HP, definida como presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) > 40 mmHg<sup>6</sup>.

Luego del ecocardiograma inicial, se realizó un segundo ecocardiograma, preferentemente por un mismo observador, a fin de confirmar los hallazgos diagnósticos de HP y minimizar posibles errores de medición descritos en el primero. Esto fue posible en el 70% de los pacientes incluidos en la muestra.

Pacientes que presentasen enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o insuficiencia cardiaca izquierda no fueron incluidos, pues en esas circunstancias la HP ejerce un papel secundario en la fisiopatología y en el cuadro clínico. También fueron excluidos los pacientes cuya investigación etiológica de HP no fue llevada a cabo por falta de seguimiento y aquellos que no acordaron en participar en el estudio. Todos los participantes firmaron el formulario de consentimiento libre e informado, y el estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación de la Fundación Bahiana para el Desarrollo de las Ciencias.

#### Clasificación etiológica

Los participantes del estudio fueron sometidos a un protocolo de investigación etiológica, caracterizado por ecografía de abdomen superior, serología para colagenosis (factor antinuclear y factor reumatoide), serología para HIV e investigación sobre la utilización de drogas en los últimos diez años. Pacientes de moderada a alta sospecha clínica de tromboembolismo pulmonar (TEP) crónico fueron sometidos a centellograma pulmonar (CP) de perfusión, tomografía contrastada (TC) de arterias pulmonares o arteriografía pulmonar.

Así como en el ecocardiograma, las ecografías abdominales fueron preferentemente realizadas por un único observador, apuntando a la uniformidad de la evaluación diagnóstica. El protocolo diagnóstico aplicado consideró como objetivo definir una etiología para la HP.

La investigación se iniciaba con el test diagnóstico referente a la etiología de mayor probabilidad y proseguía con los demás exámenes en la medida en que el anterior no aclaraba el diagnóstico.

Las etiologías fueron definidas previamente, de acuerdo a los siguientes criterios:

(1) Esquistosomiasis – patrón ecográfico de fibrosis periportal (engrosamiento ecogénico de la vena porta y sus ramas, engrosamiento del cuello y de la pared de la vesícula biliar), asociado a la hipertensión portal (aumento del diámetro de la vena porta y sus ramas, presencia de venas colaterales, esplenomegalia y ascitis)<sup>7-12</sup>.

(2) Hipertensión portopulmonar (HAP) asociada a la hipertensión portal (aumento del diámetro de la vena porta y sus ramas, presencia de venas colaterales, esplenomegalia y ascitis), sin características de esquistosomiasis. La cirrosis hepática, una de las causas más comunes de hipertensión portal, fue definida como patrón ecográfico de aumento de tamaño del lóbulo izquierdo, atrofia del lóbulo derecho y engrosamiento con irregularidad nodular de la superficie del hígado<sup>13</sup>.

(3) Cardiopatía congénita – evidencia ecocardiográfica de condiciones que provoquen *shunt* izquierdo-derecho con hiperflujo pulmonar, tales como comunicación interauricular (CIA), comunicación interventricular (CIV) y persistencia del canal arterial. El examen fue realizado a través de las ventanas paraesternal longitudinal y transversal, apical cuatro cámaras, subcostal y supraesternal. Se realizó un estudio cuidadoso de los septos interauricular e interventricular a fin de detectar discontinuidades, con el correspondiente *shunt*, con mapeo de flujo en color, lo que definiría, respectivamente, CIA y CIV. Se investigó la presencia de flujo retrógrado en la arteria pulmonar, sugestivo de persistencia del canal arterial.

(4) TEP – CP de alta probabilidad<sup>14,15</sup>, TC de arterias pulmonares o arteriografía pulmonar con defectos de relleno.

(5) Infección por virus HIV – serología positiva para HIV por el método ELISA, confirmado por Western-blot.

(6) Colagenosis – cuadro clínico asociado a tests serológicos específicos positivos.

(7) Drogas anorexígenas – pacientes con consumo o con historia de consumo de drogas inhibitoras del apetito. Los pacientes que no presentaron datos clínicos o de laboratorio que confirmaran la presencia de cualquiera de las morbilidades descritas más arriba, fueron clasificados como portadores de HAP idiopática.

#### Medición de la presión de la arteria pulmonar

Se realizó en todos los pacientes una estimación no invasiva de la PSAP mediante el ecocardiograma, sumando el valor del gradiente máximo de la insuficiencia tricuspídea a la presión en la aurícula derecha<sup>6,16</sup>. Un subgrupo aleatorio de los pacientes fue sometido a cateterismo cardíaco derecho, con medición invasiva de la presión media de la arteria pulmonar (PMAP) por catéter posicionado en ese lugar<sup>17-19</sup>.

#### Evaluación de la gravedad clínica

Visto que se trata de un estudio transversal, no hubo seguimiento clínico para registrar mortalidad. Se accedió a la gravedad clínica por criterios de morbilidad, vale decir, por la caracterización de la clase funcional (CF). Ésta fue definida cualitativamente por la clasificación de la *New York Heart Association*<sup>20</sup> en: CF I (asintomático a las actividades habituales); CF II (leve limitación a los esfuerzos habituales); CF III (limitación severa a los esfuerzos habituales) y CF IV (sintomático al reposo).

Además, se realizó un test de caminata de seis minutos (TC6M) por protocolo previamente validado<sup>18,21</sup>, a fin de

cuantificar la CF en metros caminados durante esos minutos. Durante el ecocardiograma, se registraron cuidadosamente criterios de gravedad, tales como diámetro del ventrículo derecho, disfunción sistólica del ventrículo derecho de grado por lo menos moderado y presencia de derrame pericárdico. La saturación de hemoglobina fue evaluada mediante oxímetro de pulso, y se dosó en sangre la concentración de hemoglobina.

### Análisis de los datos

La prevalencia de cada causa de HP fue expresada en proporción del 95% del intervalo de confianza. Para evaluar si la etiología es factor determinante en el nivel de presión pulmonar, se comparó la PSAP entre los grupos etiológicos, mediante análisis de varianza (ANOVA). Para evaluar la asociación de la etiología con la CF, se comparó entre los grupos etiológicos el valor numérico del TC6M mediante ANOVA. Para comparar esas variables continuas entre dos grupos definidos, de acuerdo a la presencia o a la ausencia de esquistosomiasis, se utilizó el test *t* de Student.

Finalmente, para identificar predictores de gravedad clínica, el valor del TC6M fue dividido en su mediana. Con el test *t* de Student se compararon las variables continuas entre los dos grupos, y las categóricas, con el test de chi-cuadrado o exacto de Fisher. Lo mismo se hizo con la dicotomización de la presión pulmonar en su mediana. El análisis de regresión logística se utilizó para ajustar los predictores de gravedad para variables de confusión. La significancia estadística se definió como  $P < 0,05$ , y el SPSS (SPSS Inc., Chicago, Il), versión 12.0, fue el paquete estadístico utilizado.

## Resultados

### Características generales de la muestra y prevalencia etiológica

Durante el período de estudio, fueron evaluados 84 pacientes con sospecha clínica y signos de HP en el ecocardiograma inicial. De ellos, 20 no completaron los criterios de inclusión; en ocho la HP no fue confirmada por el segundo ecocardiograma, uno presentó PMAP normal

en el cateterismo cardíaco; seis presentaban HP como consecuencia de una EPOC, y en cinco, la HP provenía de insuficiencia cardiaca o valvular izquierda. Dieciséis pacientes no mantuvieron un seguimiento que permitiese la investigación diagnóstica confirmatoria, así como la definición etiológica.

Así, la muestra final se constituyó de 48 individuos, el 67% de sexo femenino, promedio de edad  $46 \pm 16$  años y tiempo de sintomatología de  $69 \pm 82$  meses. El promedio de la PSAP, estimado por ecocardiograma en la totalidad de los pacientes, fue  $86 \pm 24$  mmHg, indicando niveles de presión pulmonar severamente elevados.

En concordancia, la PMAP estimada por cateterismo cardíaco, en un subgrupo de 27 pacientes, fue de  $58 \pm 15$  mmHg. En cuanto a la definición etiológica, en 20 pacientes no existió una causa específica identificada por la evaluación de rutina, por lo que se clasificó la HP como de etiología idiopática (prevalencia del 42%; 95% IC: 28%-56%). La etiología esquistosomiasis fue identificada en 12 pacientes (prevalencia del 25%; 95% IC: 14%-39%); cardiopatía congénita en nueve pacientes (prevalencia del 19%; 95% IC: 10%-32%), seguido de TEP en cinco pacientes (prevalencia del 10%; 95% IC: 4%-22%). En una mujer de 48 años se diagnosticó colagenosis (dermatomiositis), y en otra de 49 años, una hipertensión portopulmonar secundaria a cirrosis hepática (Figura 1).

Entre los 20 pacientes clasificados como de etiología idiopática, seis no se sometieron a la evaluación completa de los exámenes planificados. En este grupo de 20, en cuatro pacientes no se realizó ecografía abdominal, en tres no se realizó serología para colagenosis y HIV, además de no rastrear la posibilidad de un TEP en otros tres. Las cardiopatías congénitas se distribuyeron de la siguiente forma: seis casos de CIA, dos casos de CIV y un caso de persistencia del canal arterial. De los cinco pacientes con TEP, dos tuvieron el diagnóstico confirmado por CP de alta probabilidad y uno por TC de tórax. El diagnóstico fue confirmado por CP y TC en un paciente, y en otro por los tres exámenes combinados de CP, TC y arteriografía pulmonar. Comparados respecto de las características demográficas, los pacientes

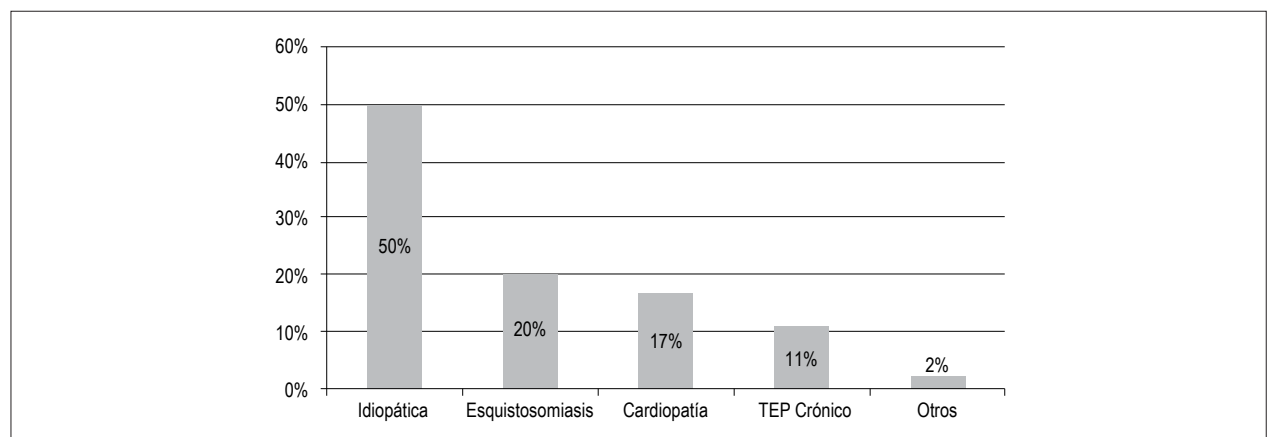


Figura 1 - Gráfico de barras representa la prevalencia etiológica de HP en frecuencia relativa. Los números sobre las barras indican la cantidad absoluta de pacientes en cada grupo. Cardiopatía - cardiopatía congénita; TEP - tromboembolismo pulmonar; Otras - colagenosis e hipertensión portopulmonar.

presentaron predominio de sexo femenino, a excepción de la esquistosomiasis, que presentó un 42% de mujeres, comparado al 75% en los demás grupos reunidos ( $P = 0,03$ ). Se observó mayor tiempo de enfermedad en los pacientes con cardiopatía congénita ( $171 \pm 139$  meses) en relación con los demás ( $54 \pm 62$  vs.  $54 \pm 37$  vs.  $31 \pm 21$  meses,  $P = 0,006$ ). Las otras características fueron semejantes entre los grupos. Es importante recalcar que no hubo diferencia entre estos grupos en cuanto a la frecuencia de tratamiento con Sildenafil (Tabla 1).

### Influencia de la etiología en la presión pulmonar y en la clase funcional

No hubo diferencia estadística en los niveles de la PSAP medida por ecocardiograma entre los pacientes con etiología idiopática ( $79 \pm 23$  mmHg), esquistosomiasis ( $95 \pm 20$  mmHg), cardiopatía congénita ( $94 \pm 32$  mmHg) o embólica ( $83 \pm 18$  mmHg), a pesar de una aparente superioridad en los pacientes con cardiopatía congénita y esquistosomiasis ( $P = 0,18$ ) (Figura 2). La colagenosis y la hipertensión portopulmonar no participaron de esta comparación, pues cada una de esas etiologías estuvo representada sólo por un paciente.

En más de la mitad de los pacientes con etiología idiopática, esquistosomiasis y congénita se realizó cateterismo cardíaco. Al comparar esos tres grupos en cuanto a la PMAP medida por el cateterismo, se advierte que pacientes con cardiopatía congénita presentan mayor nivel de presión ( $71 \pm 12$  mmHg) en relación con pacientes de causa idiopática ( $53 \pm 14$  mmHg),

esquistosomiasis ( $53 \pm 14$  mmHg) o con significancia estadística ( $P = 0,02$ ) (Figura 3 - panel A). El tromboembolismo pulmonar no participó de esta comparación, pues sólo en un paciente se realizó cateterismo. Cuando se compararon pacientes con cardiopatía congénita con las demás etiologías agrupadas, la diferencia en la PMAP se reveló altamente significativa ( $71 \pm 12$  mmHg vs.  $54 \pm 13$  mmHg;  $P = 0,005$ ) (Figura 3 - panel B). Tras el ajuste por tiempo de enfermedad, la cardiopatía congénita perdió la asociación con la PMAP ( $P = 0,79$ ), indicando que esa condición probablemente presenta mayores valores de presión debido al mayor tiempo de enfermedad.

Con relación a la CF, individuos con etiología esquistosomiasis presentaron tendencia a mejor desempeño en el test de caminata de seis minutos ( $456 \pm 58$  metros), si se los comparó con pacientes idiopáticos ( $291 \pm 135$  metros), cardiopatas ( $320 \pm 132$  metros) o embólicos ( $241 \pm 262$  metros) –  $P = 0,06$ , (Figura 4, panel A). En concordancia, al comparar individuos esquistosomiasis con los demás, el desempeño en el TC6M fue significativamente superior en ese grupo ( $456 \pm 58$  metros) en relación con los pacientes no esquistosomiasis analizados conjuntamente ( $299 \pm 138$  metros;  $P = 0,005$ ) (Figura 4, panel B).

Por otro lado, la clasificación de la NYHA no reflejó la CF en el mismo sentido, sin predominio de pacientes menos limitados (clase funcional  $\leq$  II) entre aquellos de etiología esquistosomiasis con relación a los demás pacientes (33% vs 36% ;  $P = 0,86$ ).

Tabla 1 - Comparación de las características demográficas y clínicas entre las diferentes etiologías de la hipertensión pulmonar

	Idiopática	Esquistosomiasis	Cardiopatía	TEP	Valor de P
Tamaño de la muestra	20	12	9	5	
Edad (años)	$48 \pm 19$	$41 \pm 9$	$43 \pm 17$	$54 \pm 17$	0,52
Sexo femenino	65%	42%	78%	100%	0,12
Tiempo de enfermedad (meses)	$54 \pm 62$	$54 \pm 37$	$171 \pm 139$	$31 \pm 21$	0,006
PSAP (mmHg)	$79 \pm 23$	$95 \pm 20$	$94 \pm 32$	$83 \pm 18$	0,18
Realizado cateterismo	10	8	7	1	
PMAP (mmHg)	$52 \pm 14$	$53 \pm 14$	$71 \pm 12$	58	0,08
Realizado test 6 MC	13	8	5	2	
Test C 6M (metros)	$291 \pm 135$	$456 \pm 58$	$320 \pm 132$	$241 \pm 262$	0,06
Clase Funcional III-IV	65%	67%	56%	80%	0,90
Saturación Hb (%)	$93 \pm 7$	$95 \pm 2$	$89 \pm 8$	$93 \pm 5$	0,30
Hb sérica (mg/dl)	$15 \pm 1,7$	$14 \pm 3,1$	$16 \pm 2,0$	$14 \pm 4,2$	0,31
Disfunción sistólica VD	55%	42%	67%	86%	0,86
Diámetro del VD (mm)	$37 \pm 12$	$39 \pm 6$	$35 \pm 20$	$40 \pm 9$	0,92
Uso de Sildenafil	80%	75%	78%	100%	0,65

PSAP - presión sistólica de arteria pulmonar; PMAP - presión media de la arteria pulmonar; Teste C 6M - test de caminata de seis minutos ; Saturación Hb - saturación de hemoglobina medida por oxímetro digital; VD - ventrículo derecho. Promedios comparados entre los cuatro grupos por ANOVA y proporciones por test de chi-cuadrado.

### Investigación de otros predictores clínicos de presión pulmonar y clase funcional

Para investigar los predictores de presión pulmonar, los pacientes fueron divididos de acuerdo a la PSAP por encima o por debajo de la mediana, y fueron comparadas sus características. Sólo la variable edad presentó diferencia entre los grupos, siendo menor en el grupo de mayor presión pulmonar ( $42 \pm 16$  años vs.  $51 \pm 14$  años;  $P = 0,05$ ) (Tabla 2). Considerando que cardiopatía congénita se asocia con mayor nivel de presión pulmonar, tras el ajuste para esa etiología por regresión logística, la edad perdió la asociación con PSAP dicotomizada en la mediana ( $P = 0,97$ ). Cuando los pacientes fueron dicotomizados por la mediana de los valores de la PMAP, la única diferencia fue mayor tiempo de enfermedad, tal como ha sido descrito anteriormente. Además, el uso de Sildenafil fue más frecuente en los pacientes con mayores niveles de PMAP (100% vs. 83%;  $P = 0,02$ ) (Tabla 3). Por lo tanto, además de la cardiopatía congénita, que predijo presión pulmonar por el mayor tiempo de enfermedad, no se identificó ningún otro predictor de presión pulmonar.

En cuanto a la CF, no existió diferencia de características clínicas cuando los pacientes fueron divididos de acuerdo a la clasificación de la NYHA. Analizando el subgrupo de 29 pacientes sometidos al TC6M, no hubo correlación lineal entre los valores de la PSAP y la distancia recorrida en el test ( $r = 0,12$ ;  $P = 0,56$ ). De forma similar, individuos con distancia recorrida superior a la mediana ( $> 369$  metros) presentan niveles de PSAP semejantes a aquellos por debajo de la mediana ( $87 \pm 25$  mm/Hg vs.  $88 \pm 30$  mmHg;  $P = 0,91$ ), sugiriendo no ser el nivel de presión determinante de la CF. En relación con las demás características clínicas, individuos en el grupo por encima de la mediana del TC6M presentaron menor edad que los demás ( $39 \pm 13$  años vs.  $52 \pm 18$  años;  $P = 0,02$ ), mientras que la distribución del género, tiempo de

síntomas, uso de Sildenafil y saturación de hemoglobina fueron semejantes entre los dos grupos (Tabla 4). Por lo tanto, edad y etiología esquistosomiasis fueron los predictores significativos de la CF. En análisis de regresión logística, la etiología esquistosomiasis se muestra como predictor del TC6M por encima de la mediana ( $P = 0,043$ ), independientemente de la edad. De la misma forma, la edad muestra tendencia a la predicción independiente ( $P = 0,056$ ).

### Discusión

Este es el primer trabajo brasilero que evalúa de forma sistematizada, con criterios diagnósticos predeterminados, la prevalencia de las diferentes etiologías de HP en un centro de referencia. Son dos los principales hallazgos referentes a

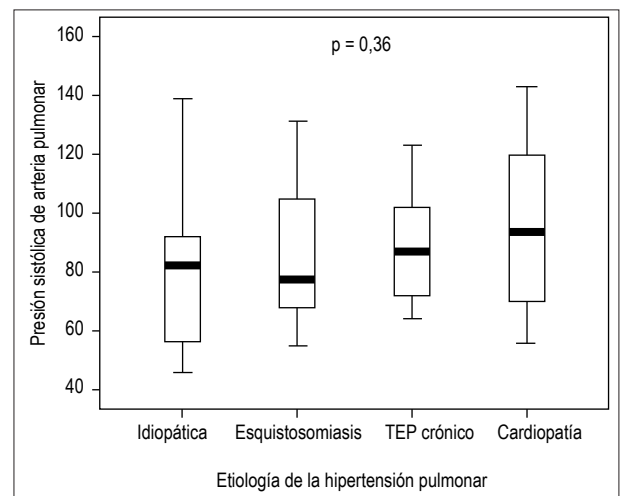


Figura 2 - Box-plots de las medidas de PSAP evaluadas por el ecocardiograma en cada grupo etiológico, demostrando semejanza de distribución de los valores entre los grupos. El valor de P se calcula por análisis de varianza.

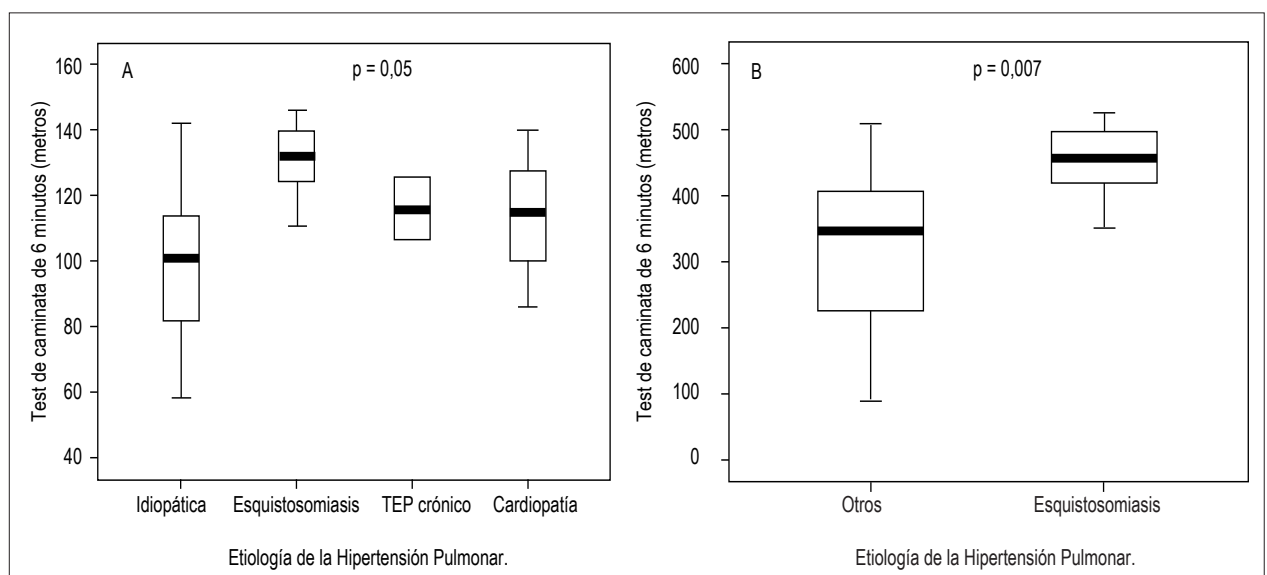


Figura 3 - Panel A - Box-plots de las medidas de PMAP evaluadas por cateterismo cardíaco derecho entre las causas de HP. El valor de P se calculó por análisis de varianza. Panel B - Box-plots de las medidas de PMAP de pacientes con cardiopatía congénita comparados con las demás etiologías. El valor de P se calculó por el test t de Student.

esa cuestión: (1) la clasificación etiológica más frecuente es la idiopática, encontrándose causa específica en el 58% de los pacientes; (2) la causa específica de mayor prevalencia es la esquistosomiasis, dato de alta relevancia para el sistema de salud pública. Cuando se evaluó la influencia de la etiología en la gravedad de la enfermedad, se observó que en pacientes con cardiopatía congénita existen niveles más elevados de presión pulmonar, probablemente derivados de un mayor tiempo de enfermedad. Además, pacientes de causa esquistosomiasis presentan mejor CF con relación a las demás etiologías.

La prevalencia de esquistosomiasis en el 25% de los casos constituye importante información epidemiológica. Ese hallazgo sugiere que, en nuestro medio, es necesario indicar una ecografía de abdomen en todos los pacientes

**Tabla 2 - Características clínicas y demográficas en los dos grupos dicotomizados por la mediana de la presión sistólica de la arteria pulmonar**

Presión sistólica de la arteria pulmonar			
Características clínicas	Valor < mediana	Valor ≥ mediana	Valor de P
Edad (años)	51±14	42±16	0,05
Sexo femenino	62%	70%	0,54
Tiempo de enfermedad (meses)	50±34	84±103	0,17
Uso de Sildenafil	76%	81%	0,65
Saturación Hb (%)	94±6	92±7	0,23
Hemoglobina (mg/dl)	14±3	15±3	0,63

Hb - hemoglobina.

**Tabla 3 - Características clínicas comparadas a la presión media de la arteria pulmonar de acuerdo con el valor de la mediana.**

Presión media de la arteria pulmonar (n = 27)			
Características clínicas	Valor < mediana	Valor ≥ mediana	Valor de P
Frecuencia	12	15	
Edad (media)	47±12	42±14	0,32
Tiempo de enfermedad (meses)	51±36	131±117	0,03
Sexo femenino	50%	80%	0,26
Saturación Hb (%)	93±7	91±7	0,51
Test 6MC (metros)	376±138	376±129	1,0
Clase funcional III-IV	58%	60%	0,68
Hb sérica (mg/dl)	15±1,5	16±2,3	0,66
Uso de Sildenafil	83%	100%	0,02

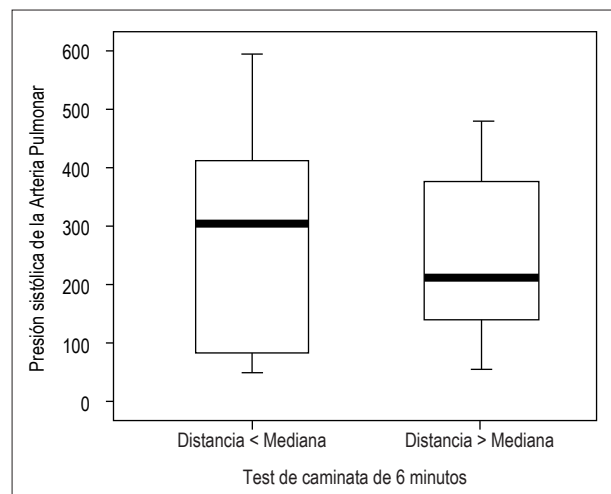
Test C 6M - test de caminata de seis minutos ; Hb - hemoglobina.

con HP de causa desconocida. Nuestra frecuencia de esquistosomiasis concuerda con los 30% encontrados por Lapa et al.<sup>5</sup>, que describen las características de los pacientes portadores de HAP en dos centros (Universidad de São Paulo y Universidad Federal de São Paulo), utilizando ultrasonido, biopsia rectal y parasitológico de materia fecal para diagnóstico de *Schistosoma mansoni*. El ultrasonido empleado en el diagnóstico de la forma crónica de la esquistosomiasis hepatoesplénica está ampliamente documentado en la literatura<sup>7,8,10,22</sup>, mientras que el parasitológico de materia fecal tiene valor limitado en esta situación<sup>12,23</sup>. Las biopsias rectal o de vejiga son

**Tabla 4 - Características clínicas y demográficas de acuerdo al test de caminata en los dos grupos divididos por la mediana**

Distancia en el test de seis minutos (n = 27)			
Características clínicas	Valor < mediana	Valor ≥ mediana	Valor de P
Edad (años)	52±13	39±13	0,02
Sexo femenino	11 (79%)	10 (67%)	0,47
Tiempo de enfermedad (meses)	66±83	84±92	0,59
Uso de Sildenafil	12 (86%)	13 (87%)	0,94
PSAP Eco (mm/Hg)	86±22	85±20	0,88
PMAP invasiva (mm/Hg)	55±11	60±16	0,51
Saturación Hb (%)	93±6	95±2	0,16
Hemoglobina (mg/dl)	15±1	14±2	0,17

PSAP - presión sistólica de la arteria pulmonar, PMAP - presión media de la arteria pulmonar, Hb - hemoglobina



**Figura 4 - Panel A - Box-plots de los valores del TC6M comparados entre los grupos etiológicos, demostrando mejor capacidad funcional en el grupo esquistosomiasis. El valor de P se calculó por análisis de varianza. Panel B - Box-plots de la comparación de la distancia caminada entre el grupo de causa esquistosomiasis y las demás etiologías agrupadas. El valor de P se calculó mediante el test t de Student.**

procedimientos diagnósticos invasivos reservados para casos de infección aguda sin confirmación de huevos en las heces o en la orina<sup>12,23</sup>. Esos datos justifican la no inclusión de la biopsia rectal y del parasitológico en nuestra evaluación. Cabe destacar que el 72% de los pacientes con ecografía negativa presentaban epidemiología positiva para esquistosomiasis, demostrando la baja especificidad en nuestro medio de la información epidemiológica para el diagnóstico de causa esquistosomiasis.

En el mundo, son pocos los estudios que describen la prevalencia de las causas de HAP<sup>3-5,24,25</sup>. Particularmente en Brasil, sólo Lapa et al.<sup>5</sup> describieron las diferentes etiologías de la HP<sup>5</sup>. En concordancia con los hallazgos de nuestro trabajo, la descripción de la forma idiopática de la enfermedad ocurrió en la mitad de los casos. Tratándose de un estudio retrospectivo (revisión de historia clínica), la sistematización de la investigación etiológica y la definición previa de los criterios diagnósticos indican un aspecto original de nuestro trabajo. Comparando los datos de la literatura internacional, se destaca nuestra peculiaridad en relación con la presencia elevada de causa esquistosomiasis.

Además de la descripción de la prevalencia etiológica, evaluamos los determinantes de gravedad, demostrando un nivel más elevado de presión pulmonar entre los pacientes con cardiopatía sometidos a la medición invasiva de la presión pulmonar. Esos pacientes también presentaron un tiempo mayor de enfermedad, probablemente por ser un grupo de patologías de complicaciones progresivas en portadores de alteraciones cardíacas graves desde el nacimiento. Al ajustar esa variable, ya no notamos asociación entre los niveles elevados de presión pulmonar en los pacientes portadores de cardiopatía congénita, indicando que es primariamente el tiempo de enfermedad el factor que influye en la magnitud de la hipertensión. A pesar de mayor presión pulmonar, los pacientes cardiopatas no presentan peor CF, sugiriendo que la cronicidad de esa condición permite mecanismos de adaptación. En cuanto a los determinantes de la intensidad de la manifestación clínica, además de una relación inversa con la edad, individuos con HP de causa esquistosomiasis se asociaron a mejor desempeño en el TC6M. Podemos considerar que esto no se debe al hecho de que los pacientes esquistosomiasis sean más jóvenes, pues el análisis multivariado demostró la asociación de esa etiología con el TC6M, independientemente de la edad. Es posible que pacientes más jóvenes presenten mecanismos fisiológicos de adaptación a las alteraciones de la circulación pulmonar, permitiendo un mejor desempeño funcional en fases precoces de la enfermedad. La razón para un mejor desempeño de los individuos con HP de causa esquistosomiasis es, para nosotros, aún desconocida, o precisa ser investigada en futuros estudios. Ningún otro predictor de CF fue identificado en esta muestra, ni tampoco el valor de la presión pulmonar influyó en el nivel de limitación de los pacientes. Cabe destacar que esa observación puede aplicarse sólo a individuos con HP severa, población de nuestro trabajo. No podemos alejar la posible asociación entre la presión y la CF, en el caso de que fuesen evaluados individuos con un espectro más amplio de valores de la presión pulmonar.

Deben reconocerse algunas limitaciones del presente estudio: (1) el tamaño pequeño de la muestra lleva a intervalos amplios de confianza en la estimación de las prevalencias etiológicas, o sea, precisión moderada. Tal limitación refleja la baja prevalencia de la HAP en la población general, que hace que aún los centros de referencia no presenten una casuística de gran tamaño. Además, el hecho de haber identificado sólo dos únicos predictores de gravedad, puede guardar relación con el tamaño reducido de la muestra. (2) La prevalencia encontrada en un ambulatorio específico no refleja, necesariamente, la prevalencia en la población general, debido a potenciales sesgos de referencia de los pacientes. Sin embargo, tales sesgos pueden haber sido amortiguados por el hecho de que la Secretaría de Salud del Estado de Bahía exige que el individuo con HAP esté registrado en nuestro ambulatorio, para que el tratamiento farmacológico (Sildenafil) sea ofrecido por el servicio público. Por otro lado, en enfermedades raras como ésta, no es factible describir la prevalencia etiológica basándose en muestras representativas de la población general, quedando esta limitación como una condición intrínseca de cualquier estudio en HP. (3) Del total de 20 pacientes clasificados como idiopáticos, en seis no se realizaron todos los exámenes utilizados en la definición etiológica de la enfermedad. Esto puede haber sobreestimado el número de idiopáticos, pero aun cuando esos seis pacientes tuviesen etiologías específicas para la HP, la etiología idiopática continuaría siendo la causa más frecuente. Además, el porcentaje clasificado como idiopático (42%) es muy similar al de Humbert et al.<sup>3</sup>, que, en una población de 674 pacientes con HAP, no encontró etiología definida en 264 de ellos (39%). (4) Al contrario del carácter transversal del presente estudio, el mejor modelo investigativo para evaluar determinantes de gravedad sería una cohorte prospectiva, con vista a identificar predictores de eventos clínicos, tales como óbito. (5) El diagnóstico de HP fue definido por ecocardiograma, si bien el método diagnóstico patrón es el cateterismo cardíaco. No obstante, el ecocardiograma presenta una precisión satisfactoria si se lo compara con los datos del cateterismo cardíaco derecho<sup>16,26,27</sup>, tornando poco probable un error de confirmación diagnóstica en el presente estudio.

Nuestra muestra está formada por casos de hipertensión severa y limitación funcional significativa, predominio de adultos jóvenes y sexo femenino. Tales características se conciben con estudios previos<sup>3-5,24,25</sup>. Así, creemos haber contribuido en el sentido de establecer una asociación entre la HP y las diversas comorbilidades presentes en nuestro medio. Se imponen estudios futuros con esta población, con el objeto de definir cuestiones importantes como supervivencia, impacto de tratamientos específicos para la HP asociada a esas etiologías, además de una mejor comprensión de los mecanismos fisiopatológicos en las formas prevalentes en nuestro medio, tal como la esquistosomiasis.

## Conclusión

En cuanto a la prevalencia etiológica de HP en nuestro medio, la clasificación idiopática es la predominante. Entre las causas identificables, la esquistosomiasis es la más prevalente. Pacientes cuya etiología es la cardiopatía congénita, presentan

mayor nivel de presión en la arteria pulmonar, cuando se compara con los demás pacientes, probablemente debido al mayor tempo de enfermedad. No se identificaron otros predictores de los niveles de presión pulmonar.

En lo referente a la CF, la etiología esquistosomíasis presenta mejor desempeño en relación a las demás. Por otra parte, cuanto menor la edad, mejor es la CF. El nivel de presión pulmonar no influencia la CF.

## Referencias

1. Simonneau G, Galie N, Rubin L, Langlenbe D, Seeger W, Domenighetti G, et al. Clinical classification of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43: S5-S12.
2. Farber H, Loscalzo J. Pulmonary arterial hypertension: mechanisms of disease. *N Engl J Med*. 2004; 351: 1655-65.
3. Humbert M, Sitibon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V. Pulmonary arterial hypertension in France. *Am J Respir Crit Care Int Med*. 2006; 173: 1023-30.
4. Rich S, Dantzker D, Ayres S, Bergoisky E, Brundage BH, Detre K, et al. Primary pulmonary hypertension: a National Prospective Study. *Ann Intern Med*. 1987; 107: 216-23.
5. Lapa M, Ferreira E, Jardim C, Martins B, Arakaki J, Souza R. Características clínicas dos pacientes com hipertensão pulmonar em dois centros de referência em São Paulo. *Rev Assoc Med Bras*. 2006; 52 (3): 139-43.
6. McQuillan BM, Picard M, Leavitt M, Weyman A. Clinical correlates and reference intervals for pulmonary artery systolic pressure among echocardiographically normal subjects. *Circulation*. 2001; 104: 2797-802.
7. Richter J. Evolution of Schistosomiasis-induced pathology after therapy and interruption of exposure to Schistosomes: a review of ultrasonographic studies. *Acta Trop*. 2000; 77: 111-31.
8. Jenkins JM, Hatz C. The use of diagnostic ultrasound in Schistosomiasis: attempts at standardization of methodology. *Acta Trop*. 1992; 51: 45-63.
9. Doehring-Schwerdtfeger E, Abdel-Rahim I, Mohamed-Ali Q, Elsheikh M, Schlake J, Kardorff R, et al. Ultrasonographical investigation of periportal fibrosis in children with *Schistosoma mansoni* infection: evaluation of morbidity. *Am J Trop Med Hyg*. 1990; 42 (6): 581-6.
10. Abdel-Wahab F, Esmat G, El-Boraey Y, Ramzy I, Medhat E, Strickland T. The epidemiology of Schistosomiasis in Egypt: training and quality control of clinical and ultrasound examinations. *Am J Trop Med Hyg*. 2000; 62 (2 Suppl.): 17-20.
11. Abdel-Wahab F, Esmat G, Milad M, Abdel-Razek S, Strickland GT. Characteristic sonographic pattern of Schistosomal hepatic fibrosis. *Am J Trop Med Hyg*. 1989; 40 (1): 72-6.
12. Lambertucci J, Gerspacher-Lara R, Pinto-Silva R, Barbosa M, Teixeira R, Barbosa H, et al. O Projeto Queixadinha: a morbidade e o controle da esquistosomiasis em área endêmica no Nordeste de Minas Gerais, Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1996; 29 (2): 127-35.
13. Golbi J, Krowka M. Portopulmonary hypertension. *Clin Chest Med*. 2007; 28: 203-18.
14. Value of the ventilation-perfusion scan in the acute pulmonary embolism: results of the Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED). The PIOPED Investigators. *JAMA*. 1990; 263: 2753-9.
15. Miniati M, Prediletto R, Formichi B, Marini C, Ricco G, Tonelli L, et al. Accuracy of the clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 159: 864-71.
16. Palombini D, Rohde L, Crestana L, Goldreich L, Lima M, Campo C, et al. Determinação de parâmetros hemodinâmicos através do ecocardiograma bidimensional com Doppler: ferramenta para busca de otimização terapêutica em pacientes com insuficiência cardíaca direita. *Arq Bras Cardiol*. 2005; 84 (4): 345-56.
17. McArdle J, Trow T, Lerz K. Pulmonary hypertension in older adults. *Clin Chest Med*. 2007; 28: 717-33.
18. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kiotani S, Sakamaki F, Fujita M, et al. Clinical correlates and prognostic significance of the Six-minutes walk test in patients with primary pulmonary hypertension: comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 161: 487-92.
19. McGonon M, Gutterman D, Steen V. Screening, early detection and diagnosis of pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2004; 126: 14S-34S.
20. Rich S. Primary pulmonary hypertension: news perspectives. Executive Summary from the World Symposium on Primary Pulmonary Hypertension. 1998. September 6-10. 1998. Evian (France).
21. ATS Statement: Guidelines for the Six Minutes Walk Test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 166: 111-7.
22. Cerri G, Alves V, Magalhães A. Hepatosplenic Schistosomiasis mansoni: ultrasound manifestation. *Radiology*. 1984; 153: 777-80.
23. Morris W, Knauer M. Cardiopulmonary manifestations of Schistosomiasis. *Semin Respir Infect*. 1997; 12 (2): 159-70.
24. Kavut S, Horn E, Berekashvili K, Garafano R, Goldsmith R, Widlitz A, et al. New predictors of outcome in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol*. 2005; 95: 199-203.
25. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJ, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2007; 30 (1): 104-9.
26. Chan K, Currie P, Seward J, Hagler D, Mair D, Tajik A. Comparison of three Doppler ultrasound methods in the prediction of pulmonary artery pressure. *J Am Coll Cardiol*. 1987; 9 (3): 549-54.
27. Currie P, Seward J, Chan K, Fyfe D, Hagler D, Mair D. Continuous wave Doppler determination of right ventricular pressure: a simultaneous Doppler catheterization study in 127 patients. *J Am Coll Cardiol*. 1985; 6 (4): 750-6.