

VNiVERSiDAD
D SALAMANCA



**VALIDACIÓN DE LA ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO
EN EL SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES CON
HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR**

Sergio Cadenas Menéndez

Salamanca, 2023

**UNIVERSIDAD DE SALAMANCA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

**VALIDACIÓN DE LA ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO
EN EL SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES CON
HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR**

TESIS DOCTORAL

SERGIO CADENAS MENÉNDEZ

2023

DIRECTORES:

PROF. DRA AMPARO ROSA SÁNCHEZ SERRANO, DOCTORA EN MEDICINA POR LA UNIVERSIDAD DE SALAMANCA Y ESPECIALISTA EN NEUMOLOGÍA DEL COMPLEJO ASISTENCIAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA.

PROF. D. PEDRO LUIS SÁNCHEZ FERNÁNDEZ. CATEDRÁTICO DE CARDIOLOGÍA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE SALAMANCA Y JEFE DE SERVICIO DE CARDIOLOGÍA DEL COMPLEJO ASISTENCIAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA.

D. JAVIER DEL PINO MONTES CATEDRÁTICO DE REUMATOLOGÍA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE SALAMANCA.

Dña. AMPARO ROSA SÁNCHEZ SERRANO, Doctora en Medicina por la
Universidad de Salamanca y Especialista en Neumología del Complejo
Asistencial Universitario de Salamanca

CERTIFICA:

Que el trabajo realizado como proyecto de Tesis Doctoral por **D. SERGIO CADENAS MENÉNDEZ**, titulado: **VALIDACIÓN DE LA ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO EN EL SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR**, ha sido desarrollado bajo mi co-dirección cumpliendo todos los requisitos de originalidad y calidad científica, según establece el RD que regula los estudios de tercer ciclo, para poder optar al Grado de Doctor por la Universidad de Salamanca.

Y para que conste, a todos los efectos oportunos, se expide el presente certificado en Salamanca a 20 de febrero de 2023

A handwritten signature in blue ink, consisting of several loops and a vertical line, likely representing the name Amparo Rosa Sánchez Serrano.

Fdo: Dra. Dña Amparo Rosa Sánchez Serrano

D. PEDRO LUIS SÁNCHEZ FERNÁNDEZ, Catedrático de Cardiología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Salamanca y Jefe de Servicio de Cardiología del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca

CERTIFICA:

Que el trabajo realizado como proyecto de Tesis Doctoral por **D. SERGIO CADENAS MENÉNDEZ**, titulado: **VALIDACIÓN DE LA ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO EN EL SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR**, ha sido desarrollado bajo mi co-dirección cumpliendo todos los requisitos de originalidad y calidad científica, según establece el RD que regula los estudios de tercer ciclo, para poder optar al Grado de Doctor por la Universidad de Salamanca.

Y para que conste, a todos los efectos oportunos, se expide el presente certificado en Salamanca a 20 de febrero de 2023



Fdo: Dr. D. Pedro Luis Sánchez Fernández

D. JAVIER DEL PINO MONTES, Catedrático de Reumatología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Salamanca

CERTIFICA:

Que el trabajo realizado como proyecto de Tesis Doctoral por **D. SERGIO CADENAS MENÉNDEZ**, titulado: **VALIDACIÓN DE LA ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO EN EL SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR**, ha sido desarrollado bajo mi co-dirección cumpliendo todos los requisitos de originalidad y calidad científica, según establece el RD que regula los estudios de tercer ciclo, para poder optar al Grado de Doctor por la Universidad de Salamanca.

Y para que conste, a todos los efectos oportunos, se expide el presente certificado en Salamanca a 20 de febrero de 2023

Fdo: Dr. D. Javier del Pino Monte

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero expresar mi agradecimiento a mis Directores de Tesis: la Dra. Amparo Rosa Sánchez Serrano, el Dr. Pedro Luis Sánchez Fernández y el Dr. Javier del Pino Montes, que han sido una fuente de inspiración y conocimiento para la elaboración de este proyecto. También agradezco a los pacientes y al personal de enfermería su paciencia y la colaboración mostrada durante las numerosas pruebas diagnósticas realizadas. Finalmente, quiero agradecer también a los Servicios de Reumatología, Medicina Interna, Digestivo, Radiodiagnóstico, Medicina Nuclear y, especialmente, al Servicio de Cardiología su constante colaboración y la confianza depositada en el Programa de Hipertensión Pulmonar.

Dedico este trabajo a mis padres, María Isabel y Crisanto, y a mi hija Carla por estar siempre a mi lado y por su apoyo incondicional.

También a mi compañero Miguel Ángel Andrés Toledo, por haber sido un ejemplo cercano de afán de superación, constancia y fuerza de voluntad. Sin su estímulo constante, hoy no estaría escribiendo estas líneas.

CONFLICTO DE INTERESES

El autor de esta tesis doctoral declara no tener ningún conflicto de interés con terceras personas, empresas o instituciones que potencialmente podrían haber influido en los resultados del estudio.

FINANCIACIÓN

El presente trabajo de investigación no ha recibido financiación alguna proveniente de organismos públicos, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

ÍNDICE

ÍNDICE GENERAL

INTRODUCCIÓN	33
1.2. CLASIFICACIÓN	37
1.3. EPIDEMIOLOGÍA	40
1.3.1. PREVALENCIA Y FACTORES GENÉTICOS	40
1.3.2. PRONÓSTICO Y SUPERVIVENCIA	41
1.4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS	44
1.5. DIAGNÓSTICO	45
1.5.2. RADIOGRAFÍA DE TÓRAX	45
1.5.3. EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN RESPIRATORIA Y DEL INTERCAMBIO DE GASES	47
1.5.4. ECOCARDIOGRAFÍA	47
1.5.5. Gammagrafía pulmonar de ventilación	48
1.5.6. Tomografía computarizada de alta resolución	49
1.5.7. Resonancia magnética cardíaca	50
1.5.8. Arteriografía pulmonar	51
1.5.9. Laboratorio	51
1.5.10. Ecografía abdominal	51
1.5.11. Cateterismo cardíaco derecho y TEST DE vasorreactividad	52
1.6. EVALUACIÓN DEL RIESGO	52
1.7. TRATAMIENTO	54
1.7.1. Bloqueadores de los canales de calcio (BCC)	55
1.7.2. Antagonistas de los receptores de la Endotelina (AREs)	56

1.7.3. Inhibidores de la Fosfodiesterasa 5 y estimuladores de la guanilato ciclasa58	
1.7.4. Análogos de la prostaciclina y agonistas de los receptores de la prostaciclina	60
1.7.5. Tratamiento combinado	64
HIPÓTESIS	69
2. JUSTIFICACIÓN Y APLICABILIDAD DE LOS RESULTADOS	69
OBJETIVOS	75
3. OBJETIVO PRINCIPAL	75
4. OBJETIVOS SECUNDARIOS	75
MATERIAL Y MÉTODOS	79
5. DISEÑO DEL ESTUDIO	79
6. ÁMBITO DEL ESTUDIO	79
7. POBLACIÓN	79
7.1. EL ÁREA DE SALUD DE SALAMANCA	81
7.1.1. MARCO GEOGRÁFICO	82
7.1.2. Características demográficas	83
7.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	84
7.3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	85
8. MUESTRA	86
8.1. CÁLCULO DEL TAMAÑO	86
8.2. CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA	86
9. METODOLOGÍA	87
9.1. OBTENCIÓN DE LOS INDIVIDUOS EN ESTUDIO	87
9.2. PROCEDIMIENTO GENERAL	87

9.3. PRUEBAS Y EQUIPOS EMPLEADOS	87
9.4. SISTEMA DE ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO	88
9.5. VARIABLES ANALIZADAS	89
9.6. MANEJO Y ANÁLISIS DE LOS DATOS	98
9.7. ERRORES Y SESGOS. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	99
RESULTADOS	107
10. ESTUDIO DESCRIPTIVO	107
10.1. HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR	108
10.2. SUBCLASIFICACIÓN DE LA HAP (GRUPO 1)	109
11. ESTUDIO DE EVALUACIÓN DEL RIESGO	111
11.1. RESULTADOS DE LA EVALUACIÓN DEL RIESGO BASAL (AL DIAGNÓSTICO DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR). VARIABLES CLÍNICAS, DE EJERCICIO, BIOMARCADORES Y HEMODINÁMICA.	112
11.2. RESULTADOS DE LA EVALUACIÓN DEL RIESGO EN EL SEGUIMIENTO. VARIABLES CLÍNICAS, DE EJERCICIO, BIOMARCADORES, IMAGEN CARDIACA Y HEMODINÁMICA.	117
11.3. RESULTADOS DE LA EVALUACIÓN DEL RIESGO DE LA HAP ASOCIADA A ENFERMEDAD DEL COLÁGENO. CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES	123
11.3.1. Evaluación basal	123
11.3.2. Evaluación en el seguimiento	125
11.3.3. Evaluación en el seguimiento de la HAP EVOP-like	128
11.4. RESULTADOS DEL ESTUDIO DE LAS VARIABLES DE CARDIORRESONANCIA MAGNÉTICA (CRM) EN LA EVALUACIÓN DEL RIESGO	129

11.4.1. Evaluación basal	129
11.4.2. Evaluación en el seguimiento.	129
DISCUSIÓN	135
12. DEMOGRAFÍA Y COMORBILIDADES	135
13. ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO	136
13.1. RIESGO INTERMEDIO	139
14. UTILIDAD DE LA RESONANCIA CARDIACA	141
15. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	144
CONCLUSIONES	147
BIBLIOGRAFÍA	151

ÍNDICE DE FIGURAS

	Página
Figura 1. Monitorización de las presiones en arteria pulmonar mediante catéter de Swanz-Ganz	36
Figura 2. Caracterización hemodinámica de la hipertensión pulmonar	37
Figura 3. Supervivencia desde la fecha de diagnóstico	42
Figura 4. Algoritmo de diagnóstico de la HAP	46
Figura 5. Vías patogénicas de actuación de los fármacos utilizados en el tratamiento de la HAP	55
Figura 6. Tratamiento dirigido por objetivos	70
Figura 7. Población de Castilla y León por provincias	81
Figura 8. Población de Castilla y León por edad	81
Figura 1. Red provincial de carreteras	82
Figura 10. Clasificación por grupos de la hipertensión pulmonar (HP)	107
Figura 11. Subclasificación de la HAP	110
Figura 12. Conectivopatías asociadas a HAP	111
Figura 13. Estratificación del riesgo basal de los pacientes. Frecuencias absolutas	113
Figura 14. Riesgo basal según clasificación de la HAP	116
Figura 15. Estratificación del riesgo basal de los pacientes en el seguimiento. Frecuencias absolutas	118
Figura 16. Evolución clínica en función de la estratificación del riesgo basal	121
Figura 17. Eventos de deterioro clínico en función de la estratificación del riesgo basal	121
Figura 18. Estratificación del riesgo en el seguimiento según grupo de riesgo basal	127

INDICE DE TABLAS

	Página
Tabla 1.	Definiciones hemodinámicas de la HP 36
Tabla 2.	Clasificación clínica de la HP 39
Tabla 3.	Clase funcional adaptada a la HP 44
Tabla 4.	Probabilidad ecocardiográfica de HP 48
Tabla 5.	Propuesta de manejo diagnóstico en función de la probabilidad ecocardiográfica de HP, con o sin factores de riesgo para HAP o HPTEC 49
Tabla 6.	Evaluación del riesgo en HAP 53
Tabla 7.	Mecanismo de acción y dosis habituales de los fármacos utilizados para el tratamiento de la HAP 64
Tabla 8.	Objetivos a alcanzar con el tratamiento de la HAP 71
Tabla 9.	Estructura poblacional por sexo y edad 83
Tabla 10.	Comparativa por edades Salamanca/España 83
Tabla 11.	Comparativa por sexos Salamanca/España 84
Tabla 12.	Descriptivo comorbilidades 108
Tabla 13.	Descriptivo autoinmunidad 109
Tabla 14.	Frecuencias absolutas y medidas de dispersión de variables para estratificación del riesgo basal 112
Tabla 15.	Estratificación del riesgo basal según puntuación de cada variable 113
Tabla 16.	Evaluación basal. Demográficos, clasificación de la HAP, tratamientos y estratificación del riesgo 115
Tabla 17.	Frecuencias absolutas y medidas de dispersión de variables para estratificación del riesgo en el seguimiento 117
Tabla 18.	Estratificación del riesgo en el seguimiento según puntuación de cada variable 118
Tabla 19.	Evolución de los pacientes en el seguimiento según la estratificación del riesgo basal 119
Tabla 20.	Diferencias en los parámetros basales en pacientes en riesgo basal intermedio que mejoran vs mantienen/empeoran nivel de riesgo 122

Tabla 21.	Comparación de variables basales de la HAP asociada a enfermedad del colágeno (HAP-ETC) frente al resto de subtipos (HAP no ETC)	124
Tabla 22.	Características de los pacientes en el seguimiento con HAP-ETC frente a HAP no ETC	126
Tabla 23.	Evolución del riesgo en HAP-ETC y HAP no ETC	127
Tabla 24.	Características basales de los pacientes con HAP EVOP- <i>like</i>	128
Tabla 25.	Comparación de parámetros de CRM según estratificación del riesgo basal	130
Tabla 26.	Primer bloque de regresión logística con la variable constante. Variables de CRM en la ecuación	131
Tabla 27.	Función logística del modelo de riesgo y parámetros de CRM	132

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

AD	Aurícula derecha
AR	Artritis reumatoide
ARE	Antagonistas de los receptores de la endotelina
BCC	Bloqueadores de los canales del calcio
BNP	Péptido natriurético cerebral
CAUSA	Complejo Asistencial Universitario de Salamanca
CC	Cardiopatía congénita
CCD	Cateterismo cardíaco derecho
CF-OMS	Clase funcional de la OMS
CIA	Comunicación interauricular
CIV	Comunicación interventricular
cm	Centímetros
CRM	Cardiorresonancia magnética
din	Dinas
DLCOc	Capacidad de difusión del CO corregida a la hemoglobina
DM	Diabetes mellitus
DP	Derrame pericárdico
e.v.	Endovenosa
ECA	Ensayos clínicos aleatorizados
ECG	Electrocardiograma
EMTC	Enfermedad mixta del tejido conectivo
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
EPPD	Enfermedad pulmonar parenquimatosa difusa
ES	Esclerosis sistémica
ESD	Esclerosis sistémica difusa
ESL	Esclerosis sistémica limitada
<i>Et al.</i>	et alii, y otros
ETC	Enfermedad del tejido conectivo
EVOP	Enfermedad venooclusiva pulmonar
FA	Fibrilación auricular

FEVD	Fracción de eyección del ventrículo derecho
FVC	Capacidad pulmonar vital forzada
GC	Gasto cardiaco
GCs	Guanilato ciclasa soluble
GMPc	Guanosín monofosfato cíclico
GTPd	Gradiente transpulmonar diastólico
HAP	Hipertensión arterial pulmonar
HAP-CC	Hipertensión arterial pulmonar asociada a cardiopatía congénita
HAP-ETC	Hipertensión arterial pulmonar asociada a enfermedad del tejido conectivo
HAPF	Hipertensión arterial pulmonar asociada a fármacos
HAP-HPoP	Hipertensión arterial pulmonar asociada a hipertensión portopulmonar
HAPI	Hipertensión arterial pulmonar idiopática
HAP-VIH	Hipertensión arterial pulmonar asociada a virus de la inmunodeficiencia humana
HCP	Hemangiomas capilar pulmonar
HP	Hipertensión pulmonar
HPoPu/HPoP	Hipertensión portopulmonar
HPTEC	Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica
HTA	Hipertensión arterial sistémica
IC	Índice cardiaco
IPDE-5	Inhibidor de la fosfodiesterasa 5
KCO	Factor de transferencia del monóxido de carbono
LES	Lupus eritematoso sistémico
mmHg	Milímetros de mercurio
NO	Óxido nítrico
NT-proBNP	Fragmento N-terminal del precursor del péptido natriurético cerebral
NYHA	New York Heart Association
OMS	Organización Mundial de la Salud
PAD	Presión arterial diastólica

PADm	Presión en aurícula derecha media
PAPm	Presión arterial pulmonar media
PAS	Presión arterial sistólica
PDE-5	Fosfodiesterasa 5
PEP	Presión de enclavamiento pulmonar
PFP	Pruebas de función pulmonar
REHAP	Registro Español de Hipertensión Arterial Pulmonar
RMC	Resonancia magnética cardiaca
RVP	Resistencias vasculares pulmonares
s	Segundos
SAS	Síndrome antisintetasa
SIV	Septo interventricular
SPECT	Tomografía computarizada de emisión monofotónica
SvO2	Saturación de oxígeno en sangre venosa mixta
TAC	Tomografía axial computarizada
TC	Tomografía computarizada
TD	Telediastólico
TS	Telesistólico
TM6M	Test de la marcha de 6 minutos
UW	Unidades de Wood
V/Q	Ventilación/perfusión
VD	Ventrículo derecho
VE/VC02	Eficacia ventilatoria
VI	Ventrículo izquierdo
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
VO2 max	Consumo máximo de oxígeno
VO2 pico	Consumo pico de oxígeno
Vol.	Volumen

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) forma parte del grupo de las denominadas enfermedades respiratorias minoritarias. Se trata de una vasculopatía pulmonar que puede aparecer de forma esporádica, con agregación familiar, en relación con determinados tóxicos o asociada a determinadas condiciones o patologías que constituyen un fenotipo de riesgo para su desarrollo. Sin embargo, la hipertensión pulmonar (HP), globalmente considerada, es un problema clínico muy común que puede aparecer en diferentes contextos, fundamentalmente en las enfermedades cardíacas y respiratorias crónicas. Todo esto hace que el diagnóstico de HAP, una condición rara, se realice a través de un complejo algoritmo de pruebas encaminadas a descartar los procesos que, con mayor frecuencia, se asocian a HP, un problema frecuente, para finalmente confirmar mediante la hemodinámica, la presencia de una HP precapilar no justificada por patología respiratoria o enfermedad tromboembólica crónica.

Una vez establecido el diagnóstico, la elección de la estrategia de tratamiento es fundamental para garantizar unos buenos resultados. Esto es clave en una patología letal como la HAP que, en la década de los 80, tenía una supervivencia media de 2,8 años. Afortunadamente, este panorama se ha modificado de manera drástica en las dos últimas décadas, con la aparición de nuevos fármacos y dianas terapéuticas y, muy especialmente, con las estrategias de combinación de tratamientos que actúan en las 3 vías patogénicas descritas a nivel del endotelio vascular pulmonar. Para evaluar la respuesta a los

diferentes tratamientos, ya sea solos o en combinación, se han propuesto una serie de parámetros, que son determinantes pronósticos conocidos, como objetivos a alcanzar con el tratamiento pautado, en la denominada “terapia orientada por objetivos”.⁽¹⁾

Las guías europeas de hipertensión pulmonar⁽²⁾, vigentes en el momento de la elaboración de este trabajo, establecen unas recomendaciones específicas para evaluar el riesgo de los pacientes con diagnóstico de HAP y, más específicamente, se fijan unos puntos de corte en 3 categorías de riesgo (bajo, intermedio y alto), para los parámetros clínicos, de ejercicio, imagen cardíaca, biomarcadores y hemodinámicos, que se relacionan aunque, sin evidencia científica que lo sustente, con la mortalidad al año. La mayor parte de estos parámetros no habían sido evaluados en pacientes ya tratados. Más recientemente, por los datos de los diferentes registros nacionales e internacionales,^(3, 4, 5) sabemos que la historia natural de la enfermedad se ha modificado y también que muchos de estos parámetros tienen valor en el seguimiento, aunque con las limitaciones propias de los datos de un registro de pacientes, procedentes de diferentes centros y múltiples observadores, lo que puede limitar su valor.

Por otro lado y por primera vez, en las últimas guías⁽²⁾, se hace mención a la resonancia magnética cardíaca (RMC) como herramienta válida para la evaluación de la función del ventrículo derecho en pacientes con HAP, aunque sin fijarse qué parámetros y qué puntos de corte de estos parámetros se deben utilizar tanto al diagnóstico como en la evaluación de la respuesta al tratamiento.

Por tanto, se plantea la necesidad, de evaluar los parámetros propuestos en las guías europeas mediante un programa estructurado de seguimiento donde se recoja, de forma homogénea y según práctica clínica habitual, cada una de las variables en una población de pacientes con HAP, para reforzar las recomendaciones específicas a la hora de elegir una estrategia adecuada de tratamiento.

1. HIPERTENSIÓN PULMONAR

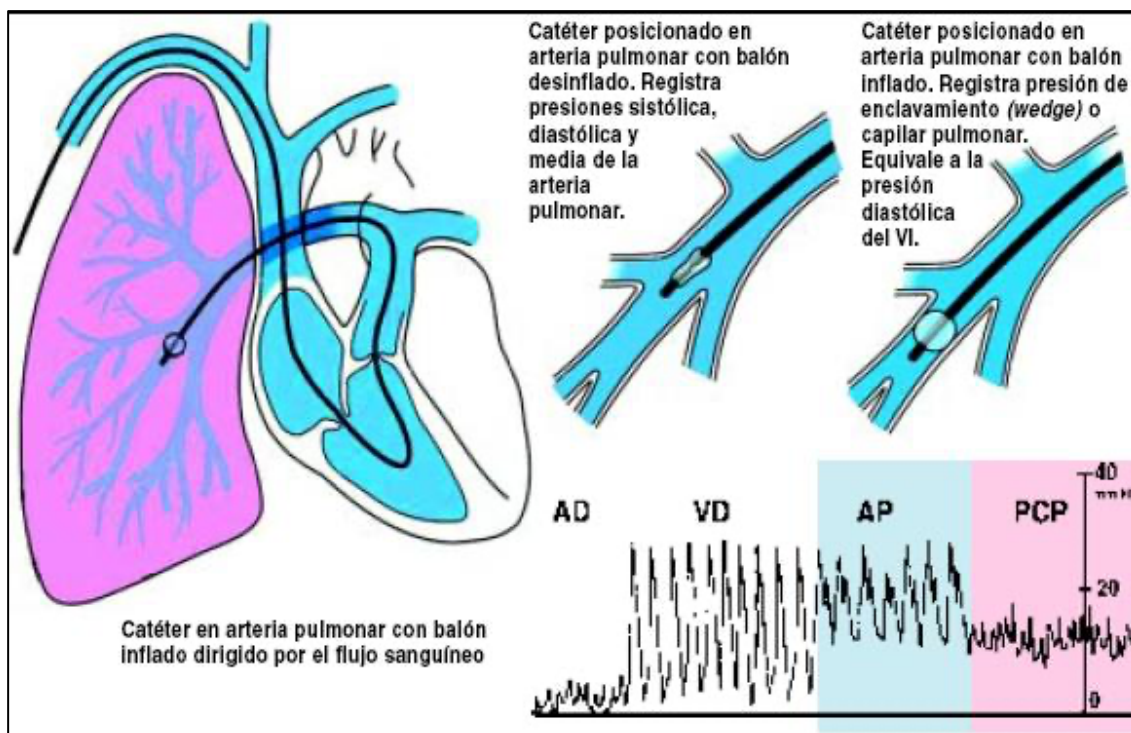
1.1. DEFINICIÓN

La hipertensión pulmonar (HP) es un estado hemodinámico y fisiopatológico definido como un aumento de la presión arterial pulmonar media (PAPm) igual o mayor a 25 milímetros de mercurio (mmHg) en reposo, medido mediante cateterismo cardíaco derecho (CCD)⁽²⁾. El procedimiento del cateterismo cardíaco derecho se describe esquemáticamente en la [figura 1](#).

Teniendo en cuenta que la presión arterial pulmonar depende de las resistencias vasculares pulmonares (RVP), el gasto cardíaco (GC) y la presión a la salida de las venas pulmonares, disponemos de otros parámetros hemodinámicos para la mejor caracterización o definición de la HP.

En la [tabla 1](#) se muestran las diferentes definiciones hemodinámicas de HP según distintas combinaciones de valores de PAP, presión enclavada pulmonar (PEP), gasto cardíaco (GC), gradiente transpulmonar diastólico (GTPd) y resistencias vasculares pulmonares (RVP) determinados en condiciones clínicas estables.

Figura 1. Monitorización de las presiones en arteria pulmonar mediante catéter de Swanz-Ganz (adaptado de Lauga A. *et al.* (2007). *Rev Insuf Cardíaca*, 2(2),53)



AD: aurícula derecha; VD: ventrículo derecho; AP: arteria pulmonar; PCP: presión capilar pulmonar; mmHg: milímetros de mercurio; VI: ventrículo izquierdo.

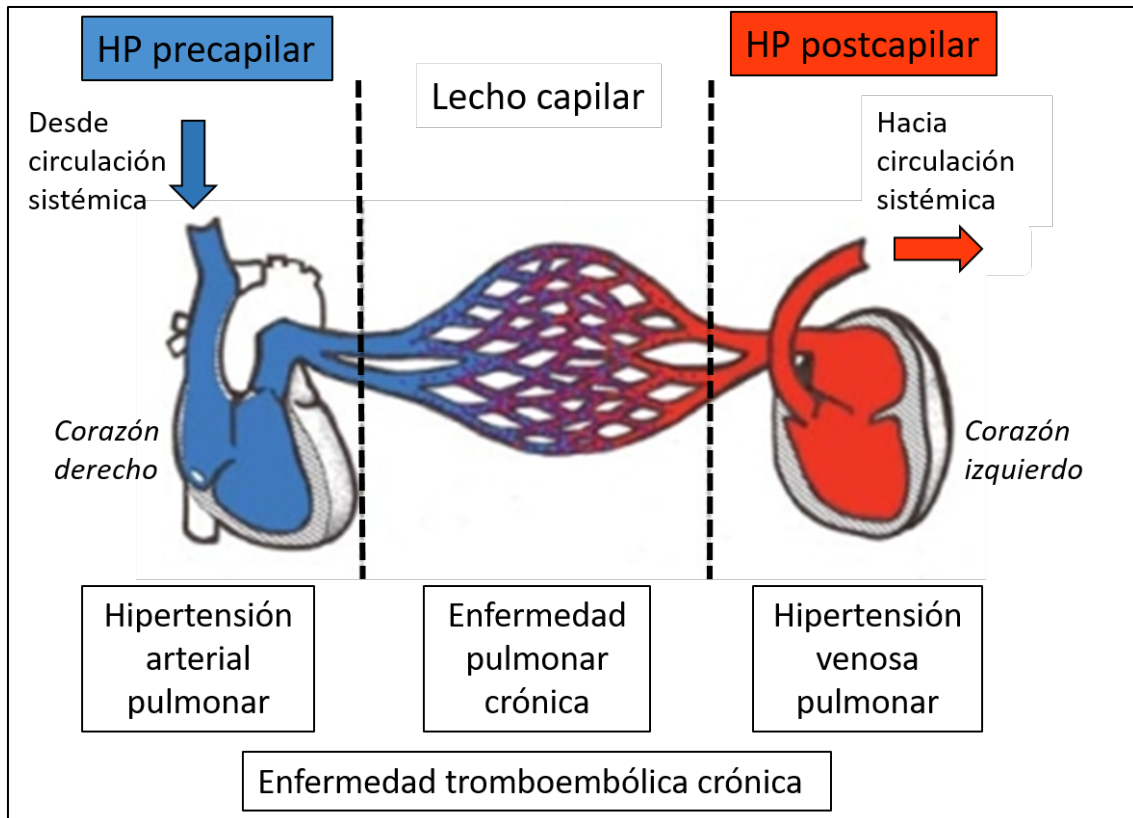
Tabla 1. Definiciones hemodinámicas de la HP (adaptada de Galiè, N. (2015). *European heart journal*, 37(1),5.)

Definición	Características	Grupo clínico
HP	PAPm \geq 25 mmHg	Todos
HP precapilar	PAPm \geq 25 mmHg PEP \leq 15 mmHg	1. Hipertensión arterial pulmonar 3. HP secundaria a enfermedades pulmonares 4. HP tromboembólica crónica 5. HP de mecanismo no aclarado o multifactorial
HP postcapilar	PAPm \geq 25 mmHg; PEP $>$ 15 mmHg	2. HP secundaria a cardiopatía izquierda 5. HP de mecanismo desconocido o multifactorial
HP postcapilar aislada	GTPd $<$ 7 mmHg y/o RVP \leq 3 UW	
HP combinada pre y postcapilar	GTPd \geq 7 mmHg y/o RVP \geq 3 UW	

GC: gasto cardíaco; GTPd: gradiente transpulmonar diastólico (PAP media – PEP media); PAPm: presión arterial pulmonar media; PEP: presión de enclavamiento pulmonar; HP: hipertensión pulmonar; RVP: resistencia vascular pulmonar; UW: unidades de Wood.

Así, estas definiciones de la HP y la diferencia entre HP precapilar y postcapilar se basan en los valores de corte de la presión (**figura 2**).

Figura 2. Caracterización hemodinámica de la hipertensión pulmonar (adaptado de McLaughlin S. L. *RT magazine*, 6 de agosto 2010)



1.2. CLASIFICACIÓN

Sin embargo, la clasificación clínica de la HP pretende categorizar múltiples entidades clínicas en 5 grupos por similitud en la presentación clínica, hallazgos patológicos, características hemodinámicas y estrategia de tratamiento (**tabla 2**).⁽²⁾ En la actual categorización de 2015, entre otros cambios respecto a la clasificación previa, el grupo 1' (enfermedad venooclusiva pulmonar [EVOP] y hemangiomatosis capilar pulmonar [HCP]) se ha subclasificado diferenciando una forma idiopática, heredable asociada a la mutación en

EIFA2AK4, inducida por drogas, toxinas o radiación y otras formas asociadas, como a VIH o enfermedad del tejido conectivo.

La EVOP es una forma rara de hipertensión pulmonar que se identificó por primera vez en 1966 como una forma venosa de hipertensión pulmonar primaria. La etiología es poco conocida y no existe un tratamiento establecido. Su diagnóstico de confirmación se realiza en función de hallazgos histológicos caracterizados por estenosis fibrosa difusa que ocluye la luz de las vénulas pulmonares y la principal alteración parenquimatosa es el edema intersticial, especialmente a nivel de los septos lobulares. Según la literatura, las infecciones víricas, la exposición a productos químicos y la predisposición genética están relacionadas con su patogénesis. No obstante, dada la imposibilidad de realizar una biopsia pulmonar en presencia de HP significativa, su diagnóstico se basa en la suma de hallazgos clínicos, radiológicos y endoscópicos:⁽⁶⁾ mayor hipoxia, mayor repercusión en la DLCOc, habitualmente por debajo del 45-50% y hallazgos típicos en TACAR: opacidades centrolobulares en “vidrio deslustrado”, adenopatías mediastínicas y líneas septales. En las formas heredables, el hallazgo de la mutación bialélica en EIFA2AK4, es suficiente para establecer el diagnóstico, en ausencia de confirmación histológica.⁽⁷⁾

La HAP (HP de grupo 1) es una entidad clínica caracterizada por HP precapilar (tabla 1) y resistencia vascular pulmonar > 3 unidades Wood (UW) en ausencia de otras causas de HP precapilar como la HP secundaria a enfermedad pulmonar (grupo 3), HP tromboembólica crónica (grupo 4) u otras enfermedades raras, incluyendo diferentes formas que comparten un cuadro clínico similar y cambios patológicos de la microcirculación pulmonar prácticamente idénticos

(tabla 2). No existe evidencia suficiente para apoyar la definición de HP de ejercicio.

Tabla 2. Clasificación clínica de la HP (adaptada de Galiè, N. (2015) *European heart journal*, 37(1), 6)

Grupo Hipertensión pulmonar	Subgrupo
1. Hipertensión arterial pulmonar	1.1. Idiopática
	1.2 Heredable: - 1.2.1 Mutación BMPR2 - 1.2.2 Otras mutaciones
	1.3. Inducida por drogas y toxinas
	1.4. Asociada con: - 1.4.1. Enfermedad del tejido conectivo - 1.4.2. Infección por el VIH - 1.4.3. Hipertensión portal - 1.4.4. Cardiopatías congénitas - 1.4.5. Esquistosomiasis
1'. Enfermedad venooclusiva pulmonar / hemangiomatosis capilar pulmonar	1'.1. Idiopática
	1'.2. Heredable: - 1'.2.1. Mutación en EIF2AK4 - 1'.2.2. Otras mutaciones
	1'.3. Inducida por drogas, toxinas o radiación
	1'.4. Asociada con: - 1'.4.1 Enfermedad del tejido conectivo - 1'.4.2. Infección por el VIH
1''. Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido	
2. Hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatía izquierda	2.1. Disfunción sistólica del ventrículo izquierdo
	2.2. Disfunción diastólica del ventrículo derecho
	2.3. Valvulopatías
	2.4. Obstrucción del tracto de entrada/salida del ventrículo izquierdo congénita/adquirida y miocardiopatías congénitas
	2.5. Estenosis congénita/adquirida de las venas pulmonares
3. Hipertensión pulmonar secundaria a enfermedades pulmonares/hipoxia	3.1. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
	3.2. Enfermedad intersticial pulmonar
	3.3. Otras enfermedades pulmonares con patrón mixto restrictivo y obstructivo
	3.4. Trastornos respiratorios del sueño
	3.5. Trastornos de hipoventilación alveolar
	3.6. Exposición crónica a grandes alturas
	3.7. Enfermedades del desarrollo pulmonar
4. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica y otras obstrucciones de arterias pulmonares	4.1. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica
	4.2. Otras obstrucciones de arterias pulmonares - 4.2.1. Angiosarcoma - 4.2.2. Otros tumores intravasculares - 4.2.3. Arteritis - 4.2.4. Estenosis congénita de las arterias pulmonares - 4.2.5. Parásitos (hidatidosis)
	5.1. Trastornos hematológicos: anemia hemolítica crónica. Trastornos mieloproliferativos, esplenectomía
	5.2. Trastornos sistémicos: sarcoidosis, histiocitosis pulmonar, lifangioleiomiomatosis, neurofibromatosis
	5.3. Trastornos metabólicos: enfermedades de depósito de glucógeno, enfermedad de Gaucher, trastornos tiroideos
	5.4. Otros: microangiopatía trombótica tumoral pulmonar, mediastinitis fibrosante, insuficiencia renal crónica (con o sin diálisis), hipertensión pulmonar segmentaria

BMPR2: gen del receptor de proteínas morfogenéticas óseas tipo 2; EIF2AK4: gen del factor de iniciación de la traducción de alfacinasa 4; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

1.3. EPIDEMIOLOGÍA

1.3.1. PREVALENCIA Y FACTORES GENÉTICOS

La historia natural de la hipertensión arterial pulmonar se ha modificado en la última década con la aparición de nuevos fármacos y estrategias de tratamiento. En la década de los ochenta la supervivencia media era de 2,8 años.

En España, los datos del Registro Español de Hipertensión Pulmonar (REHAP)⁽⁸⁾ ponen de manifiesto una incidencia anual de HAP de 3,2 casos/millón de habitantes adultos y una prevalencia de 16 casos/millón de habitantes adultos. La incidencia y prevalencia en la HAP idiopática son respectivamente de 1,2 y 4,6 casos/millón de habitantes adultos.

Se observa una tendencia a un incremento en la edad media con un número mayor de pacientes con más de 70 años en los registros actuales. En el REHAP, la edad media de los pacientes con HAP es de 45 ±17 años (46 ±18 años en la forma idiopática), con claro predominio del sexo femenino, especialmente en pacientes jóvenes. La supervivencia de los pacientes con HAP se ha duplicado en los últimos años. En el REHAP, la supervivencia de los pacientes con HAP a 1, 3 y 5 años es de 87%, 75% y 54%, respectivamente; y para la HAP idiopática, 89%, 77% y 68% respectivamente.⁽⁸⁾ El grupo 2 constituye la causa más frecuente de HP, seguida del grupo 3. La incidencia anual de hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) en el REHAP es de 0,9 casos/millón de habitantes adultos, con una prevalencia de 3,2 casos/millón de habitantes adultos. La HPTEC supone el 15% de los pacientes con HP incluidos en este registro.⁽⁹⁾

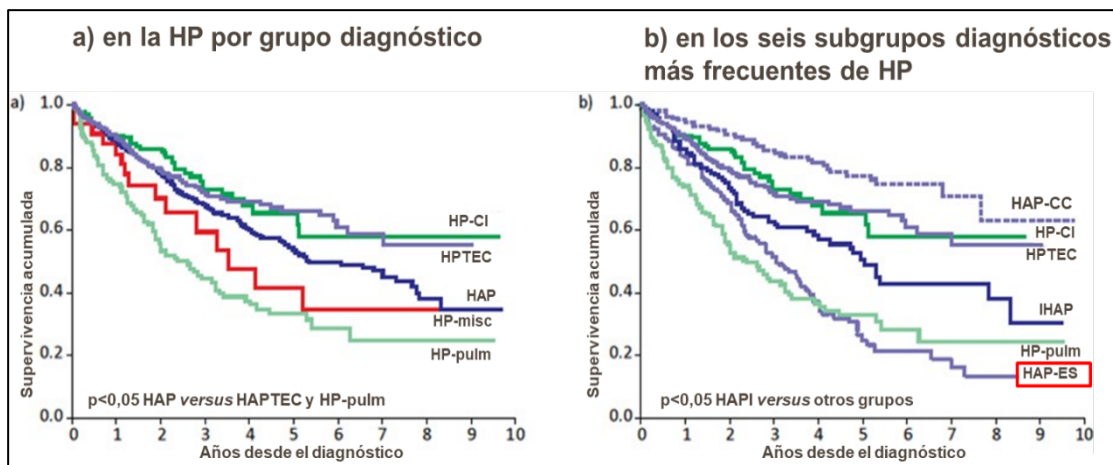
Las mutaciones heterocigotas del gen BMPR2 causan aproximadamente el 75% de los casos de HAP familiar y hasta el 25% de los casos de HAP aparentemente esporádica.⁽¹⁰⁾ BMPR2 codifica un receptor de tipo 2 para proteínas morfogenéticas óseas que participan en el control de la proliferación celular vascular. Se han identificado mutaciones de genes que codifican la cinasa 1 similar a los receptores de activina y del gen de la endogлина en pacientes con HAP e historia personal o familiar de telangiectasia hemorrágica hereditaria, además de los genes BMPR1B y SMAD9, lo que indica que los miembros de la familia del factor de crecimiento transformador beta (TGFβ) desempeñan un papel importante en la HAP. La secuenciación completa del genoma ha identificado mutaciones heterocigotas raras en genes que codifican proteínas, como la caveolina-1 y el miembro 3 de la subfamilia del canal de potasio K (KCNK3).⁽²⁾

1.3.2. PRONÓSTICO Y SUPERVIVENCIA

La HAP es una enfermedad progresiva y caracterizada por la claudicación de un ventrículo derecho (VD) sometido a un incremento crónico de la postcarga dinámica. Entre los factores pronósticos, los hay modificables y no modificables. Dentro de los primeros, se encuentran numerosos parámetros subrogados de función ventricular derecha, de los que se hablará en profundidad más adelante. Entre los no modificables, por ejemplo, se sitúa la edad, el sexo y el subtipo clasificatorio. Concretamente, el subtipo de HAP con peor pronóstico es la asociada a esclerodermia (figura 3).⁽¹¹⁾ Este hecho tiene su trascendencia en la

práctica clínica, ya que algunos de estos factores “no modificables” no se recogen en las guías ni en las tablas de riesgo.

Figura 3. Supervivencia desde la fecha de diagnóstico (adaptado de Hurdman J *et al. Eur Respir J*, 2012)



HP-CI, hipertensión arterial pulmonar asociada a cardiopatía izquierda; HPTEC, hipertensión pulmonar tromboembólica crónica; HP-misc, hipertensión pulmonar miscelánea; HP-pulm, hipertensión pulmonar asociada a neumopatías; HAP-CC, hipertensión arterial pulmonar con cardiopatía congénita; HAPI, hipertensión arterial pulmonar idiopática; HAP-ES, hipertensión arterial pulmonar asociada a esclerosis sistémica.

La HAP sigue siendo la principal causa de mortalidad en la esclerosis sistémica representando el 30% de las muertes relacionadas con la esclerodermia. La frecuencia de muertes debidas a HAP y fibrosis pulmonar en la esclerodermia ha aumentado proporcionalmente en las últimas décadas, en gran parte debido a la menor frecuencia de crisis renal. Las muertes debidas a HAP y fibrosis pulmonar juntas representan el 60% de todos los fallecimientos relacionados con la esclerodermia.⁽¹²⁾ Una revisión sistemática y un metanálisis demostraron una supervivencia agrupada a los 3 años del 54% en HAP asociada esclerodermia.⁽¹³⁾ Este estudio identificó la edad, el sexo masculino y la presión arterial pulmonar media como factores pronósticos. Sin embargo, en un estudio de Ngian *et al.*,⁽¹⁴⁾ 117 pacientes con HAP asociada a enfermedad del tejido conectivo (HAP-ETC), 103 con HAP asociada a esclerodermia, fueron seguidos

prospectivamente y en 1, 2 y 3 años las supervivencias fueron del 94%, 89% y 73%, respectivamente. Fueron predictores de mortalidad: mayor presión media de la aurícula derecha, menor distancia recorrida en 6MWT, mayor clase funcional de la OMS y la presencia de derrame pericárdico al inicio. La warfarina y el tratamiento combinado para HAP resultaron ser factores protectores de mortalidad.⁽¹⁵⁾ El registro PHAROS (factores pronósticos en HAP asociada a la esclerodermia) tuvo una supervivencia similar en seguimiento a 1, 2 y 3 años; identificó una DLCOc gravemente reducida como un factor pronóstico pobre adicional.⁽¹³⁾ En el registro REVEAL, la supervivencia a 1 año fue peor en HAP-ETC en comparación con idiopática (HAPI); y la esclerosis sistémica (ES) se asoció de forma independiente con peor pronóstico en comparación con otras HAP-ETC.⁽¹⁶⁾ La supervivencia a tres años en pacientes con HAP asociada a enfermedad parenquimatosa difusa es significativamente peor (46%) en comparación con la HAP de patología vascular sola (64%).⁽¹⁷⁾ Condliffe et al.⁽¹⁸⁾ comunicaron una mejor supervivencia a 3 años en HAP asociada a LES (75%) en comparación con ES (47%). Respecto a la EVOP la mediana del tiempo de supervivencia es de solo 84 días después del diagnóstico.⁽¹⁹⁾

Una reciente revisión sistemática y metaanálisis ha demostrado que la clase funcional de la OMS es un factor de pronóstico independiente. Una PAP media más alta, unas RVP elevadas, test de la marcha de 6 minutos (TM6M) más cortos y NP cerebral y NT-proBNP más elevados también se relacionaron con la supervivencia deficiente.⁽²⁰⁾

1.4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La clínica es muy inespecífica y está relacionada fundamentalmente con la disfunción del ventrículo derecho (VD). En fases iniciales la sintomatología aparecerá únicamente con los grandes esfuerzos, pero a medida que la HP va progresando puede hacerse de reposo. Entre estos síntomas destacan la disnea, la angina y el síncope. En la exploración física es importante el despistaje de síntomas congestivos.

El impacto de la HP, en términos de síntomas y actividad física en la vida de los pacientes, se determina según una clasificación funcional formulada por la New York Heart Association (NYHA) para insuficiencia cardíaca izquierda y que posteriormente fue adaptada para la HP (tabla 3) por la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Tabla 3. Clase funcional adaptada a la HP

Clase funcional	Definición
I	Pacientes con HP quienes no tienen limitación en la actividad física usual; regularmente la actividad física no causa incremento de la disnea (asfixia), no causa fatiga (cansancio), dolor en el pecho o pre-síncope (pérdida de conciencia).
II	Pacientes con HP quienes presentan una limitación moderada en sus actividades físicas. No sienten malestar al reposar o descansar, pero la actividad física normal causa aumento de la disnea (asfixia), fatiga, dolor en el pecho o pre-síncope (pérdida de conciencia).
III	Pacientes con HP quienes tienen una limitación muy marcada en su actividad física. No sienten malestar al descansar o reposar, pero la menor actividad física normal causa un aumento de la disnea (asfixia), fatiga (cansancio), dolor en el pecho y pre-síncope (pérdida de conciencia).
IV	Pacientes con HP quienes son incapaces de realizar una actividad física y al descansar presentan Síntomas de falla ventricular derecha. La disnea (asfixia) y la fatiga (cansancio) pueden presentarse al reposar o descansar y los Síntomas se incrementan con la más mínima actividad física.

1.5. DIAGNÓSTICO

El proceso diagnóstico de HP parte de una sospecha clínica, tras la que se solicitará un ecocardiograma y en función de la probabilidad de HP y la coexistencia de enfermedad cardíaca izquierda y/o respiratoria que justifique los hallazgos ecocardiográficos, se valorará la conveniencia de ampliar el estudio de HP y realizar un cateterismo cardíaco derecho (CCD) diagnóstico.

Hay que tener en cuenta que en muchos casos pueden coexistir dos o más causas de HP. Para establecer un diagnóstico de HAP (grupo 1) es necesario haber descartado previamente el resto de grupos etiológicos (2, 3, 4 y 5) que pueden producir esta enfermedad. El algoritmo de diagnóstico de HP se describe en la [figura 4](#).

1.5.1. ELECTROCARDIOGRAMA

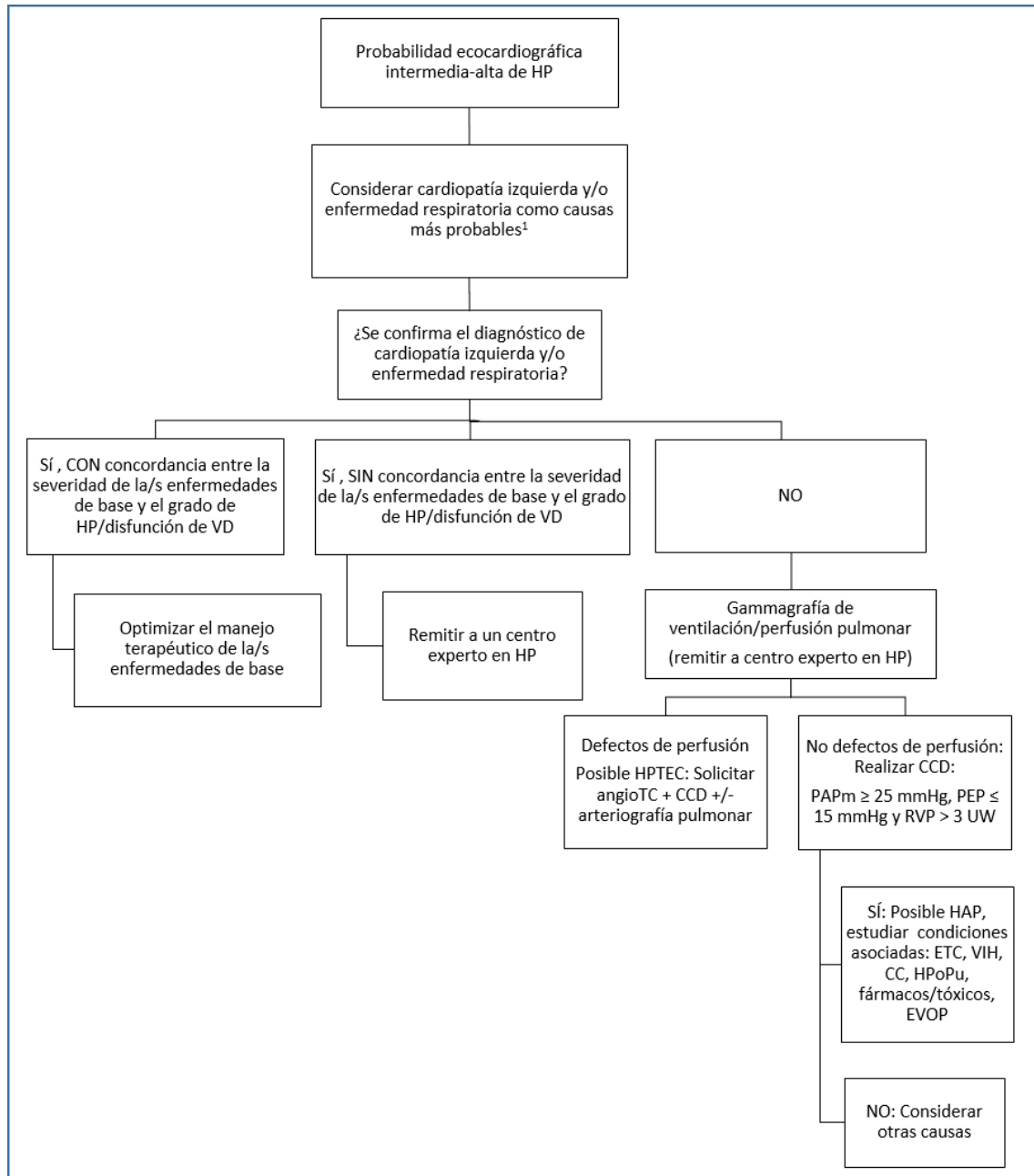
Aunque puede ser de gran ayuda hay que tener en cuenta que un electrocardiograma (ECG) normal no excluye el diagnóstico. Los hallazgos más frecuentes que podemos encontrar en la HP son: P pulmonale, desviación derecha del eje cardíaco, hipertrofia del VD, bloqueo completo de rama derecha y prolongación del complejo QT.

1.5.2. RADIOGRAFÍA DE TÓRAX

Al igual que en el caso anterior, los hallazgos son muy frecuentes pero muy inespecíficos: dilatación arterial pulmonar central asociada a pérdida de vasculatura periférica, aumento de la silueta de la aurícula derecha (AD) y VD. Es útil para realizar un correcto diagnóstico diferencial permitiendo una

aproximación inicial a algunas patologías que pueden causar HP de grupo 2 y, especialmente, de grupo 3.

Figura 4. Algoritmo de diagnóstico de la HAP*.



*Valorar síntomas, signos, factores de riesgo, electrocardiograma (ECG), pruebas de función pulmonar (PFP) + capacidad de difusión del CO (DLCO), radiografía de tórax, tomografía computarizada (TC), cateterismo cardiaco derecho (CCD) y gases arteriales. ETC: Enfermedad del tejido conectivo; CC: cardiopatía congénita; HPoPu: hipertensión porto-pulmonar, EVOP: enfermedad venooclusiva pulmonar.

1.5.3. EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN RESPIRATORIA Y DEL INTERCAMBIO DE GASES

La exclusión de patología respiratoria como causa de HP precapilar es preceptiva para poder establecer el diagnóstico de HAP. El estudio debe incluir: espirometría forzada, volúmenes pulmonares y capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO). Debe interrogarse por síntomas de síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño y realizar poligrafía cardiorrespiratoria en caso de sospecha clínica, dado que su asociación a patología respiratoria y/o cardíaca puede justificar HP fuera de proporción.

1.5.4. ECOCARDIOGRAFÍA

Es la primera prueba que se debe realizar ante una sospecha clínica de HP. Con ella se podrá determinar la probabilidad de HP de acuerdo con la velocidad pico de regurgitación tricuspídea y la presencia de otros signos ecocardiográficos de HP, al tiempo que nos permite descartar cardiopatía izquierda, causa más frecuente de HP. En la **tabla 4** se describen los criterios ecocardiográficos que determinan una probabilidad alta, intermedia o baja de HP. En caso de probabilidad alta o intermedia en pacientes con factores de riesgo o enfermedades asociadas a la HAP se debe completar el estudio de HP, incluyendo la realización de un CCD (**tabla 5**).

Tabla 4. Probabilidad ecocardiográfica de HP.

Velocidad pico de la regurgitación tricuspídea (m/s)	Presencia de otros signos ecocardiográficos de HP*	Probabilidad ecocardiográfica de hipertensión pulmonar
≤ 2,8 o no medible	No	Baja
≤ 2,8 o no medible	Si	Intermedia
2,9 - 3-4	No	
2,9 - 3-4	Si	Alta
> 3,4	No requeridos	

*Signos ecocardiográficos que indican hipertensión pulmonar empleados para evaluar la probabilidad de hipertensión pulmonar, además de la medición de la velocidad de regurgitación tricuspídea

- Ventrículos: Relación dimensión VD/VI basal > 1,0; Aplanamiento del septo interventricular (índice de excentricidad del VI > 1,1 en sístole o diástole)
- Arteria pulmonar: Tiempo de aceleración del Doppler del tracto de salida del VD < 105 ms o muesca mesosistólica; Velocidad de regurgitación pulmonar en protodiástole > 2,2 m/s; Diámetro de la AP > 25 mm
- Vena cava inferior y aurícula derecha: Diámetro de la vena cava inferior > 21 mm con disminución del colapso inspiratorio (< 50% con inspiración profunda o < 20% con inspiración calmada); Área de la aurícula derecha (telesistólica) > 18 cm²

1.5.5. GAMMAGRAFIA PULMONAR DE VENTILACIÓN

En todo paciente diagnosticado de HP se debe realizar una gammagrafía de ventilación/perfusión (V/Q) para descartar hipertensión tromboembólica crónica (HPTEC) (grupo 4). La gammagrafía presenta mayor sensibilidad que el angioTC para la detección de trombos, por lo que se ha establecido como la prueba de elección. Una gammagrafía V/Q normal o de probabilidad baja excluye el diagnóstico de HPTEC, ya que presenta una sensibilidad del 90-100% y una especificidad del 94-100%. Hay que tener en cuenta que en la enfermedad venooclusiva pulmonar (EVOP), podemos encontrarnos con defectos de perfusión no concordantes que, en este caso, no reflejan la presencia de

enfermedad tromboembólica. La tomografía computarizada de emisión monofotónica (SPECT), puede ser superior a la gammagrafía V/Q planar o la angio-TC⁽²¹⁾ y es la técnica empleada de forma rutinaria en nuestro centro para el depistaje de HPTEC.

Tabla 5. Propuesta de manejo diagnóstico en función de la probabilidad ecocardiográfica de HP, con o sin factores de riesgo para HAP o HPTEC. Guías ESC/ERS 2015⁽²⁾

Probabilidad ecocardiográfica de HP	Sin factores de riesgo o enfermedades asociadas con HAP o HPTECa	Con factores de riesgo o enfermedades asociadas con HAP o HPTEC
Baja	Se debe considerar un diagnóstico alternativo	Se debe considerar seguimiento ecocardiográfico
Intermedia	Se debe considerar un diagnóstico alternativo y seguimiento ecocardiográfico	Se debe considerar ampliar el estudio de HP incluyendo CCDB
	Se puede recomendar ampliar el estudio de HPb	
Alta	Se recomienda ampliar el estudio de HP (incluyendo CCD)b	Se recomienda ampliar el estudio de HP incluyendo CCDB

CCD: cateterismo cardiaco derecho; HAP: hipertensión arterial pulmonar; HP: hipertensión pulmonar; HPTEC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.

^a Estas recomendaciones no se aplican a pacientes con enfermedad difusa del parénquima pulmonar o cardiopatía izquierda.

^b En función de la presencia de factores de riesgo de HP de los grupos 2, 3 o 5.

La estrategia de ampliación del estudio puede variar dependiendo de si los factores de riesgo/enfermedades asociadas indican mayor probabilidad de HAP o HPTEC.

1.5.6. TOMOGRAFIA COMPUTARIZADA DE ALTA RESOLUCION

Su utilidad es muy amplia ya que permite obtener información sobre estructuras vasculares, cardíacas, de parénquima pulmonar y mediastino. Un aumento del diametro de la arteria pulmonar (AP) ≥ 29 mm o del cociente diametro arteria pulmonar / aorta ascendente $\geq 1,0$ es sugestivo de HP. Puede orientarnos sobre el diagnostico de HP venooclusiva y es recomendable su

realización, aún con radiografía de tórax normal, en los pacientes con esclerodermia para la valorar la presencia de enfermedad parenquimatosa y/o signos de EVOP.

1.5.7. RESONANCIA MAGNETICA CARDIACA

Proporciona una herramienta de primer orden en el seguimiento de los pacientes con HAP, mediante la evaluación más precisa posible de la morfología, masa y función del VD, a diferencia de la evaluación con ecocardiografía en el que se utilizan parámetros subrogados de tamaño y función, al no poder medirse estos por la compleja anatomía del VD, además de ser independiente de la calidad de ventana ultrasónica torácica.

Se han identificado varios parámetros de estructura y función biventricular (volumen del VD aumentado y volumen del VI disminuido, fracción de eyección del ventrículo derecho ó FEVD, gasto cardiaco), con valor pronóstico y se ha demostrado su utilidad en el seguimiento a largo plazo al detectar disfunción ventricular derecha antes de la aparición de síntomas. ^(22, 23)

En el seguimiento de nuestros pacientes con HAP utilizamos los parámetros de volumen y masa ventricular según las referencias para sexo y edad de la última revisión de Kawel-Boehm et al:⁽²⁴⁾ la función sistólica del VD (FEVD < 35% como punto de corte de mal pronóstico); la pulsatilidad de la arteria pulmonar (distensibilidad), que refleja la postcarga dinámica; la interdependencia ventricular, mediante la morfología del septo interventricular (SIV) y el volumen telediastólico del ventrículo izquierdo indexado (IVTD VI); y el realce tardío del miocardio tras la administración de Gadolinio para detectar fibrosis miocárdica.

1.5.8. ARTERIOGRAFIA PULMONAR

Tiene utilidad en pacientes con sospecha diagnóstica de HPTEC a la hora de evaluar cirugía, endarterectomía pulmonar o angioplastia de las arterias pulmonares.

1.5.9. LABORATORIO

No existe ningún parámetro analítico que nos indique la presencia de HP. Sin embargo, es obligatoria su realización a la hora de etiquetar una HAP como idiopática. Se recomienda realizar en todo paciente con diagnóstico de HP de forma sistemática: NT-proBNP (predictor de riesgo independiente), hemograma, ferrocinética y función tiroidea. Otros análisis más específicos pueden ser necesarios en función del diagnóstico. Las pruebas de función hepática pueden ser anormales debido a la presencia de presión venosa hepática elevada por congestión sistémica, enfermedad hepática o tratamiento con antagonistas de los receptores de la endotelina (ARE). Se debe realizar serologías para virus de la hepatitis B y C, así como VIH y autoinmunidad para descartar la presencia de ETC, como posible condición asociada a la HAP, con especial atención a la esclerodermia.

1.5.10. ECOGRAFÍA ABDOMINAL

Se recomienda realizarla en todos los pacientes para la exclusión de hipertensión portal como posible causa de HAP. Si bien una ecografía abdominal puede confirmar el diagnóstico, un estudio normal no permite descartarla de forma definitiva. Ante elevada sospecha clínica, es recomendable medir el

gradiente entre la presión venosa hepática libre y la de oclusión (de enclavamiento) en el momento del cateterismo derecho.

1.5.11. CATETERISMO CARDIACO DERECHO Y TEST DE VASORREACTIVIDAD

Una vez excluidas racionalmente las causas más comunes de HP (respiratorias y cardíacas), es la única prueba con la que se puede establecer el diagnóstico de HAP de forma definitiva. Es de gran utilidad en la monitorización de la respuesta al tratamiento.

El test de vasorreactividad debe realizarse únicamente en la HAP idiopática, heredable e inducida por drogas y toxinas para detectar pacientes respondedores a calcio-antagonistas. En el resto de subtipos de HAP la presencia de respondedores sostenidos a calcio-antagonistas es prácticamente nula.

1.6. EVALUACIÓN DEL RIESGO

En las guías vigentes de HP se establece una clasificación del riesgo de los pacientes en 3 niveles de acuerdo con la mortalidad prevista a un año ([tabla 6](#)). El objetivo del tratamiento es mantener a los pacientes en un perfil de bajo riesgo.

Tabla 6. Evaluación del riesgo en HAP (adaptada de Galiè, N. *Eur Heart J* 2015; 37(1): 6.)

Factores pronósticos (mortalidad estimada al año)	Riesgo bajo (<5%)	Riesgo intermedio (5-10%)	Riesgo alto (>10%)
Signos clínicos de IC derecha	Ausentes	Ausentes	Presentes
Progresión de síntomas	No	Lenta	Rápida
Síncope	No	Síncope ocasional	Síncope de repetición
CF-OMS	I,II	III	IV
TM6M	>440 m	165-440 m	< 165 m
Test de esfuerzo cardiopulmonar	VO ₂ pico > 15 ml/min/kg (>65% del predicho) VE/VCO ₂ < 36	VO ₂ pico 11-15 ml/min/kg (35-65% del predicho) VE/VCO ₂ 36-44,9	VO ₂ pico < 11 ml/min/kg (<65% del predicho) VE/VCO ₂ ≥ 45
Concentración plasmática de NT-proBNP	BNP <50 ng/l, NT-proBNP <300 ng/l	BNP 50-300 ng/l, NT-proBNP 300-1400 ng/l	BNP >300 ng/l, NT-proBNP >1400 ng/l
Imagen (ecocardiografía, RMC)	Área de AD < 18 cm ² sin derrame pericárdico	Área de AD 18-26 cm ² con derrame pericárdico mínimo o ausente	Área de AD > 26 cm ² con derrame pericárdico
Parámetros hemodinámicos	PAD <8 mmHg, Índice cardíaco ≥ 2,5 l/min/m ² , SVO ₂ > 65%	PAD 8-14 mmHg, Índice cardíaco 2,0-2,4 l/min/m ² , SVO ₂ 60-65%	PAD >14 mmHg, Índice cardíaco < 2 l/min/m ² , SVO ₂ < 60%

IC: insuficiencia cardíaca; CF: clase funcional; OMS: Organización Mundial de la Salud; TM6M: test de marcha de 6 minutos; NT-proBNP: Fragmento N-terminal del precursor del péptido natriurético cerebral; BNP: péptido cerebral natriurético; RMC: resonancia magnética cardíaca; VO₂ pico: consumo máximo de oxígeno; VE/VCO₂: eficacia ventilatoria; AD: aurícula derecha; PAD: presión de aurícula derecha; SvO₂: saturación de oxígeno en sangre venosa mixta.

El tratamiento por objetivos es una estrategia que incorpora conocidos marcadores pronósticos que se deben conseguir con la terapia prescrita. El nivel de riesgo intermedio se considera insuficiente, por lo que se propone alcanzar la zona de riesgo bajo (en verde en la [tabla 5](#)) y, en caso contrario, se escala tratamiento. En esta evaluación multifactorial se consideran parámetros clínicos, de ejercicio, biomarcadores, imagen cardíaca y hemodinámica.

Hay que señalar que estos objetivos de tratamiento, cada vez más ambiciosos, no siempre son realistas y quizás no se logren en pacientes con enfermedad avanzada, comorbilidades graves o muy ancianos. Por otro lado, no hay evidencia científica suficiente que sustente la mortalidad asignada a cada grupo de riesgo y la mayoría de los parámetros establecidos se han evaluado en

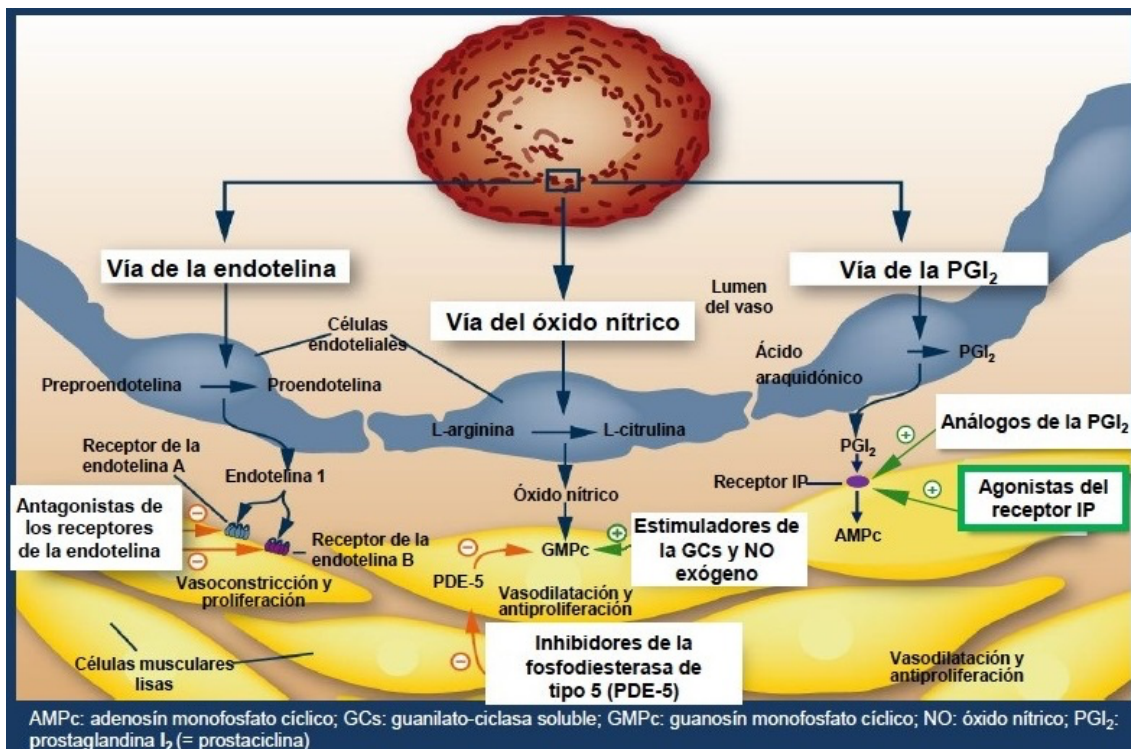
pacientes con HAP en el momento del diagnóstico, desconociéndose su valor en pacientes tratados y en seguimiento.⁽²⁵⁾

Por otra parte, la evaluación hemodinámica no se considera estrictamente necesaria si el resto de parámetros se encuentran en nivel de riesgo bajo o intermedio, dado que la práctica de CCD de forma periódica no se ha asociado a un aumento de la supervivencia. No obstante, en pacientes en tratamiento combinado triple y candidatos a trasplante bipulmonar, en nuestro centro, recomendamos la realización de una evaluación hemodinámica, al menos, con periodicidad anual independientemente de su situación clínica.

1.7. TRATAMIENTO

Los fármacos habitualmente empleados en el tratamiento de la HAP actúan de forma global en la regulación del tono vascular y la proliferación celular del endotelio vascular pulmonar, reconociéndose tres vías principales de actuación (**figura 5**): la de la endotelina, la del óxido nítrico (NO) y la de la prostaciclina. Los fármacos bloqueadores de los canales de calcio (BCC) tienen su papel en un reducido grupo de pacientes: respondedores sostenidos a los calcio-antagonistas, a los que resulta crucial identificar, dado su perfil de respuesta favorable en comparación con el resto de pacientes con HAP.⁽²⁶⁾

Figura 5. Vías patogénicas de actuación de los fármacos utilizados en el tratamiento de la HAP (Adaptado de Humbert *et al.* *N Eng J Med* 2004 y *Circulation* 2014)



1.7.1. BLOQUEADORES DE LOS CANALES DE CALCIO (BCC)

A la hora de plantearse un tratamiento específico en pacientes con diagnóstico de HAP, es importante identificar en primer lugar a los respondedores sostenidos a los BCC. Sólo un pequeño número de pacientes con HAP van a cumplir los criterios de respondedor sostenido y nos los vamos a encontrar fundamentalmente en las formas idiopática, heredable y asociada a fármacos o tóxicos.⁽²⁷⁾

- Definición de respuesta aguda positiva en el test de vasorreactividad:
Caída de la PAPm ≥ 10 mmHg para alcanzar un valor absoluto de PAPm ≤ 40 mmHg con un GC que no se modifica o aumenta. Solo el 10% de los pacientes con HAPI cumplen este criterio. En caso de respuesta

negativa, los BCC deben de evitarse por su efecto inotrope negativo con riesgo de deterioro de la función del VD.⁽²⁸⁾

- Estrategia de tratamiento con BCC: las dosis de BCC que se han demostrado eficaces son: 120-240 mg de nifedipino; 240-720 mg de diltiazem y hasta 20 mg de amlodipino. Se debe iniciar con dosis bajas (30 mg de nifedipino de liberación lenta 2 veces al día; 60 mg de diltiazem 3 veces al día; 2,5 mg de amlodipino 1 vez al día) y aumentar progresivamente hasta la dosis máxima tolerada.
- Definición de respondedor sostenido a los BCC: paciente que tras iniciar tratamiento con la dosis máxima tolerada de BCC presenta a los 3-4 meses del inicio del mismo CF I-II y una casi normalización de la PAPm en el estudio hemodinámico. Por tanto, es mandatorio realizar estudio hemodinámico de control.

Los pacientes que hayan iniciado tratamiento con BCC y no alcancen la definición de respondedor sostenido deberán iniciar tratamiento con fármacos específicos.

1.7.2. ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA ENDOTELINA (ARES)

El sistema de la endotelina tiene un papel importante en la patogenia de la HAP. La endotelina-1 tiene efectos vasoconstrictores y mitogénicos al unirse a las isoformas de 2 receptores distintos (receptores de las endotelinas A y B) en las células de músculo liso de los vasos pulmonares. Se ha demostrado su activación en plasma y en el tejido pulmonar en pacientes con HAP.

- **Ambrisentán:** ARE con afinidad por los receptores de la endotelina A. Se ha evaluado en 2 amplios ensayos clínicos aleatorizados (ECA), que han demostrado mejoría en el TM6M, hemodinámica y tiempo hasta el empeoramiento clínico en pacientes con HAPI, y HAP asociada a ETC e infección por el VIH.⁽²⁹⁾ La incidencia de anomalías en las pruebas de la función hepática oscila entre el 0,8 y el 3%. no obstante, es aconsejable monitorizar función hepática cada 3 meses aproximadamente.
- **Bosentán:** Antagonista dual del receptor de la endotelina A y B. Es la primera molécula de su tipo activa por vía oral que se ha sintetizado. Se ha evaluado en HAP (idiopática, asociada a ETC y síndrome de Eisenmenger) en 6 ECA (Study-351, BREATHE-1, BREATHE-2,⁽³⁰⁾ BREATHE-5, EARLY⁽³¹⁾ y COMPASS 2) demostrando mejoría en la CF, TM6M, la hemodinámica (RVP), los parámetros ecocardiográficos y de Doppler y el tiempo al empeoramiento clínico.^(32, 33) Se produjeron aumentos de transaminasas hepáticas en aproximadamente el 10% de los pacientes, dosis-dependiente y reversibles tras la reducción de la dosis o la suspensión del fármaco. Se deben realizar pruebas de la función hepática mensuales a los pacientes tratados con bosentán.
- **Macitentán:** El ARE dual macitentán se ha evaluado en un ensayo clínico dirigido por eventos (event-driven)⁽³⁴⁾ en el que se aleatorizó a 742 pacientes a tratamiento con 3 ó 10 mg de macitentán o placebo durante una media de 100 semanas. El criterio primario de valoración fue el tiempo transcurrido desde la instauración del tratamiento hasta la aparición de algún evento de la variable compuesta de muerte,

septostomía auricular, trasplante de pulmón, instauración de prostanoides endovenosos o subcutáneos o empeoramiento de la HAP. Se observó una reducción significativa del riesgo del 45% en la variable principal compuesta de morbi-mortalidad, independientemente de la presencia de tratamiento de base para la HAP y una reducción del 50% en la variable secundaria de muerte u hospitalización por HAP. Especialmente relevante es el subanálisis incidentes/prevalentes,⁽³⁵⁾ en el que se demuestra una reducción del riesgo para las 2 variables en ambas poblaciones. Aunque no se detectó toxicidad hepática, se observaron reducciones de hemoglobina en sangre ≤ 8 g/dl en el 4,3% de los pacientes tratados con 10 mg de macitentan.

1.7.3. INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA 5 Y ESTIMULADORES DE LA GUANILATO CICLASA

Existen 2 mecanismos diferentes de actuación en la vía del óxido nítrico (NO): la inhibición de la fosfodiesterasa 5 (PDE-5), enzima que degrada el GMPc, y la estimulación de la guanilato ciclasa soluble, que incrementa la producción de guanosín monofosfato cíclico (GMPc) fijándose en un sitio de unión diferente al del NO, a la vez que sensibiliza a la enzima a la acción del NO endógeno. Los inhibidores de la PDE-5 aprobados para el tratamiento de la HAP, sildenafilo y tadalafilo, producen una importante vasodilatación pulmonar con efectos máximos a los 60 y 75-90 min respectivamente.⁽³⁶⁾

- **Sildenafil**: inhibidor de PDE-5 (IPDE-5) selectivo y activo por vía oral. Mejora la capacidad de ejercicio, síntomas y parámetros hemodinámicos.^(37, 38) La dosis aprobada es de 20 mg 3 veces al día, aunque si no se alcanzan los objetivos puede titularse hasta 80 mg 3 veces al día.⁽³⁹⁾ Los efectos secundarios están relacionados con el efecto vasodilatador (cefalea, epistaxis). Está disponible también una formulación endovenosa (e.v.) de Sildenafil para aquellas situaciones en las que la administración oral no sea posible (cirugía, intolerancia oral, etc.).
- **Tadalafil**: inhibidor selectivo de la PDE-5 de administración en dosis única diaria. Mejora la capacidad de ejercicio, los síntomas, los parámetros hemodinámicos y el tiempo hasta el empeoramiento clínico con dosis de 40 mg una vez al día.⁽⁴⁰⁾ Efectos secundarios similares a IPDE-5.
- **Riociguat**: Actúa en la vía del NO-GMPc potenciando su producción a través de la estimulación de la guanilato ciclasa soluble (GCs). Un ECA que incluyó a 443 pacientes con HAP (el 44 y el 6% en tratamiento base con ARE o prostanoides respectivamente) tratados con dosis de hasta 2,5 mg de riociguat 3 veces al día, mostró resultados favorables en la capacidad de ejercicio, los parámetros hemodinámicos, la clase funcional de la OMS (CF-OMS) y el tiempo hasta el empeoramiento clínico.^(2, 41) El efecto sobre la capacidad de ejercicio se mantenía en los pacientes con tratamiento de base. Su principal limitación es la hipotensión sistémica y el síncope. Está contraindicada su asociación con IPDE-5.

1.7.4. ANÁLOGOS DE LA PROSTACICLINA Y AGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA PROSTACICLINA

La prostaciclina se produce en las células endoteliales y tiene un potente efecto vasodilatador e inhibidor de la agregación plaquetaria, además de antiproliferativo. En pacientes con HAP la expresión de la prostaciclina sintasa en las arterias pulmonares está disminuida.

En los últimos años se han sintetizado análogos de la prostaciclina con diferentes propiedades farmacocinéticas que determinan su vía de administración. Los análogos de la prostaciclina por vía sistémica tienen especial papel en el tratamiento de las formas más graves de HAP.

- **Epoprostenol:** su vida media es de 3-5 min y solo es estable a temperatura ambiente durante 8 h; requiere refrigeración y administración continua mediante bomba de infusión y catéter permanente, habitualmente Hickman. Se ha evaluado en pacientes con HAPI en CF-OMS III y IV⁽⁴²⁾ y con HAP asociada a esclerodermia.⁽⁴³⁾ Mejora los síntomas, la capacidad de ejercicio y los parámetros hemodinámicos en ambas entidades clínicas y es el único tratamiento con que se ha demostrado reducción de la mortalidad en la HAPI. Un metanálisis realizado sobre 3 ECA mostró una reducción del riesgo de muerte de aproximadamente un 70%.⁽⁴⁴⁾ Se suele iniciar el tratamiento con dosis de 2-4 ng/kg/min y se aumenta en función de los efectos secundarios (rubor, cefalea, diarrea, dolor de mandíbula). Las dosis óptimas oscilan entre 20 y 40 ng/kg/min.^(45, 46) Las complicaciones graves relacionadas con el sistema de administración

son: mal funcionamiento de la bomba, infecciones en el lugar de acceso, obstrucción del catéter y sepsis. Se debe evitar la interrupción brusca de la infusión de epoprostenol porque en algunos pacientes esto puede producir un rebote de la HP con deterioro sintomático e incluso muerte. Se ha diseñado una formulación de epoprostenol estable a temperatura ambiente que permite el cambio de medicación cada 48 horas y mantener los cassettes reconstituidos durante 8 días en frío.

- **Iloprost:** análogo de la prostaciclina que se puede administrar por vía e.v., oral o en aerosol. Las dosis habitualmente empleadas son 2,5-5 µg/inhalación entre 6 y 9 veces al día (media 30 µg diarios). Se asocia a un aumento de la capacidad de ejercicio, mejoría de los síntomas y reducción de la RVP en pacientes con HAP y HPTEC.⁽⁴⁷⁾ La tolerancia al fármaco suele ser buena y su principal limitación es el tiempo necesario para su preparación e inhalación que puede provocar falta de adherencia en pacientes jóvenes. Su formulación e.v. es tan efectiva como el epoprostenol.
- **Treprostinil:** El treprostinil es un bencideno tricíclico análogo del epoprostenol, con la suficiente estabilidad química para administrarlo a temperatura ambiente. Estas características permiten la administración del compuesto por vía e.v. y subcutánea. La forma más habitual de administración es la subcutánea y en pacientes con mala tolerancia a la misma se puede utilizar la i.v. continua mediante bomba de infusión implantable LENUS pro®.

Se asocia a una mejoría en TM6M y hemodinámica.⁽⁴⁸⁾ La titulación de dosis puede realizarse de manera ambulatoria y la principal limitación para la administración subcutánea es el dolor local en el punto de infusión para cuyo tratamiento existen diversas estrategias.

- Estrategia de titulación para la administración subcutánea:
iniciar infusión con 2 ng/kg/min cada 12-8 horas el primer día; incrementar 2 ng/kg/min cada 12-24 horas según tolerancia los días siguientes hasta alcanzar 18-20 ng/kg/min. A partir de este punto los incrementos de la dosis dependen de la tolerancia y los efectos secundarios, pudiendo realizarse a intervalos semanales o quinquenales hasta alcanzar dosis entre 24 y 28 ng/kg/min. Se aconseja reevaluación clínica y hemodinámica a los 6 meses de iniciado el tratamiento. Las dosis óptimas varían entre 20 y 80 ng/kg/min.
- Treprostinil e.v.: es una alternativa eficaz y segura para pacientes que no toleran la vía subcutánea, habitualmente se realiza a través de bomba implantable LENUS pro®:
 - Los pacientes que inician treprostinil e.v. previamente tratados con treprostinil subcutáneo recibirán la misma dosis en ng/kg/min por esta vía, teniendo en cuenta que con la bomba implantable la velocidad de infusión es fija por lo que se tendrá que tener en cuenta la concentración del vial y la dilución (reservorio fijo de 40 cc) para obtener una infusión equivalente.

- La dosis equivalente de treprostinil e.v. en general es 2-3 veces a la de epoprostenol e.v.^(49, 50)
- Treprostinil inhalado: se asocia a una mejoría de la TM6M, NT-proBNP y calidad de vida. Su manejo es más cómodo que el del iloprost inhalado (4 inhalaciones/día).
- **Selexipag**: agonista selectivo del receptor IP de la prostaciclina disponible por vía oral. Por tanto, no se trata de un prostanoides, a pesar de tener mecanismos de acción similares a la prostaciclina endógena (agonistas del receptor IP). Un ECA de fase III dirigido por eventos que incluyó a 1.156 pacientes mostró que el selexipag, solo o añadido al tratamiento simple o doble con ARE o inhibidores de la PDE-5, fue capaz de reducir en un 40% (hazard ratio [HR] = 0,60; p < 0,001) la variable compuesta de morbilidad y mortalidad (que incluía muerte por todas las causas, hospitalización por empeoramiento de la HAP, empeoramiento de la HAP que requirió trasplante pulmonar o septostomía auricular, instauración de tratamiento parenteral con prostanoides o tratamiento con O2 por empeoramiento de la HAP y progresión de la enfermedad).^(2, 51) Aunque está por ver, a partir de la experiencia en la práctica clínica real, el posicionamiento del fármaco en la estrategia de tratamiento de la HAP en las próximas guías, a priori presenta un perfil clínico similar al de los análogos de la prostaciclina por vía inhalada, no debiendo utilizarse en aquellas situaciones en las que exista indicación de un prostanoides por vía parenteral.

En la **tabla 7** se resumen los mecanismos de acción y las dosis habitualmente empleadas de los fármacos actualmente aprobados para el tratamiento de la HAP.

Tabla 7. Mecanismo de acción y dosis habituales de los fármacos utilizados para el tratamiento de la HAP

Fármaco	Características	Dosis habitual empleada	
Antagonista de la endotelina	Bosentan	Antagonista dual	125 mg c 12 h
	Macitentan	Antagonista dual	10 mg c 24 h
	Ambrisentan	Antagonista selectivo de receptores tipo A	10 mg c 24 h
Vía del óxido nítrico	Sildenafil	Inhibidor de la fosfodiesterasa 5	20-100 mg t.i.d.
	Tadalafil	Inhibidor de la fosfodiesterasa 5	40 mg c 24 h
	Riociguat	Estimulador de la guanilato ciclasa soluble	2,5 mg t.i.d.
Vía de la prostaciclina	Epoprostenol (e.v.)	Prostaciclina sintética	20-40 ng/Kg/min
	Treprostinil (s.c.)	Bencideno tricíclico análogo del epoprostenol	30-80 ng/Kg/min
	Treprostinil (e.v.)	Bencideno tricíclico análogo del epoprostenol	30-80 ng/Kg/min
	Treprostinil (inhalado)	Bencideno tricíclico análogo del epoprostenol	54 µg 4 veces al día
	Iloprost (inhalado)	Análogo de la Prostaciclina	5 µg 6-9 veces al día
	Selexipag (oral)	Agonista selectivo del receptor IP	200-1600 µg b.i.d.

1.7.5. TRATAMIENTO COMBINADO

Siempre que el paciente presenta criterios de evolución inestable y/o no satisfactoria, o presenta un evento de deterioro clínico, se valoran los cambios oportunos en el tratamiento que pueden incluir tratamiento combinado (doble o triple terapia), uso de prostanoides, septostomía auricular y/o derivación para trasplante. En estos casos, se debe realizar una monitorización estrecha hasta conseguir estabilización clínica.

La terapia combinada ha demostrado en un metanálisis de 6 ECA (858 pacientes)⁽⁵²⁾ reducir el riesgo de empeoramiento clínico, aumentar significativamente la distancia en el TM6M y mejorar la hemodinámica.

Existen 2 estrategias de combinación: inicial o secuencial. La terapia combinada secuencial es la estrategia más empleada en ensayos clínicos y en la práctica clínica. Se parte de un fármaco en monoterapia y, si no se cumplen los objetivos del tratamiento, se añaden un segundo y/o un tercero. La estrategia de combinación se basa en la denominada terapia por objetivos en la que se utilizan parámetros con valor pronóstico conocido como objetivos a alcanzar con el tratamiento. De tal manera que pacientes que se encuentran en situación clínica estable, pueden recibir un tratamiento adicional en caso de no cumplir estos objetivos y antes de la aparición de un deterioro clínico manifiesto.

El estudio más relevante en tratamiento combinado inicial comparó la asociación de tadalafilo y ambrisentan frente a las monoterapias agrupadas, demostrando una reducción del 50% del número de eventos de deterioro clínico (muerte, hospitalización, progresión de la HAP y respuesta clínica insatisfactoria) en el brazo de tratamiento combinado.⁽⁵³⁾ La combinación también fue superior frente a cada rama individual de monoterapia y el efecto del tratamiento fue determinado principalmente por las hospitalizaciones. En un estudio piloto se evaluó la eficacia del tratamiento triple inicial (bosentan + sildenafil + epoprostenol) en 18 pacientes en CF-OMS III-IV observándose mejoría en el TM6M y en la hemodinámica, con todos los pacientes vivos a los 3 años, frente a una supervivencia esperada calculada con la ecuación francesa del 49%.⁽⁵⁴⁾

HIPÓTESIS

HIPÓTESIS

Los parámetros de riesgo de mortalidad recomendados por las guías europeas de hipertensión pulmonar⁽²⁾ se relacionan con el pronóstico de los pacientes con HAP al diagnóstico y en el seguimiento.

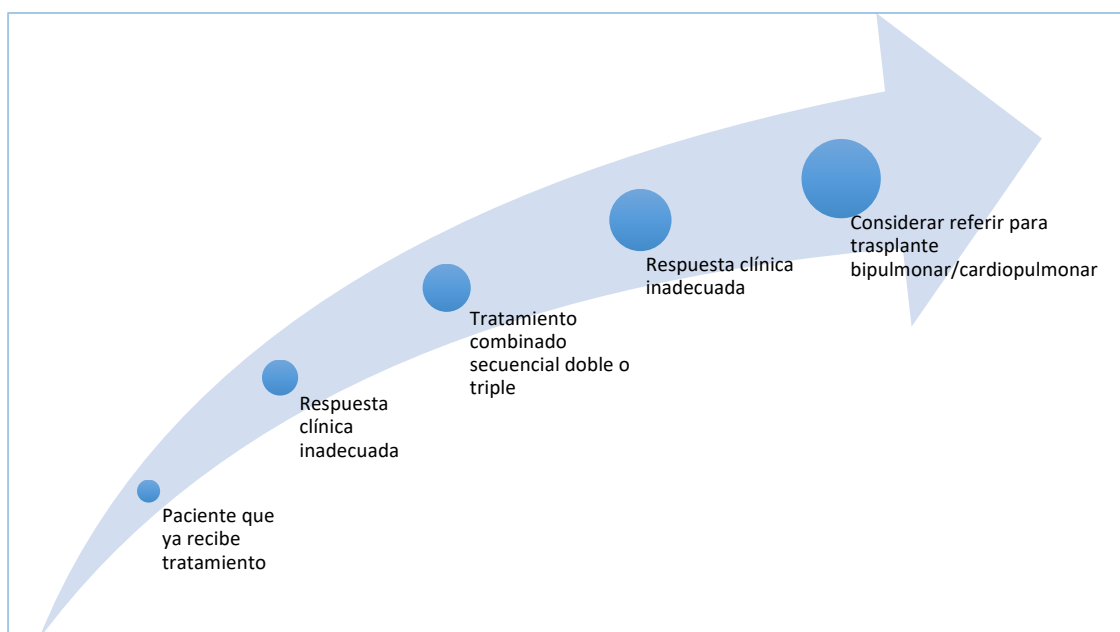
En este trabajo se espera demostrar en pacientes tratados:

- Que dichos parámetros de riesgo a nivel basal se relacionan con el pronóstico de los pacientes con HAP, prediciendo morbi-mortalidad en el seguimiento de los mismos.
- Que en la estratificación del riesgo, la resonancia cardiaca puede aportar valor en el seguimiento de los pacientes con HAP, a través de determinados parámetros.

2. JUSTIFICACIÓN Y APLICABILIDAD DE LOS RESULTADOS

El seguimiento de los pacientes con HAP mediante un programa estructurado y orientado por objetivos terapéuticos con un valor pronóstico, ha sido la estrategia recomendada por las diferentes sociedades internacionales en sus más recientes posicionamientos (figura 6).

Figura 6. Tratamiento dirigido por objetivos.



A los objetivos, ya comentados previamente, propuestos por las guías europeas de hipertensión pulmonar, se les han señalado varias limitaciones, entre ellas, el basarse más en la opinión de un panel expertos que en datos provenientes de ensayos clínicos. También, que los puntos de corte señalados para cada parámetro individual se basan en datos provenientes de estudios donde se analiza su valor a nivel basal, lo que limita su aplicabilidad para pacientes ya diagnosticados específicamente y tratados.

Es por ello, que en el momento de elaboración de este trabajo se planteaba la necesidad de comprobar que la consecución del objetivo “bajo riesgo” en el seguimiento de pacientes con HAP se traduce en unos mejores resultados en terminos de morbi-mortalidad. En otras palabras, se trata de comprobar que la estrategia de seguimiento y manejo de la HAP que se estaba aplicando en los centros expertos en la patología tiene un sentido y mejora los resultados.

Los objetivos del tratamiento propuestos en el último simposio mundial de HP de Niza en 2013,⁽⁵⁵⁾ se resumen en la **tabla 8**.

Tabla 8. Objetivos a alcanzar con el tratamiento de la HAP.

Variable	Recomendación
CF	I o II
Eco/RMC	Tamaño y función VD normal/casi normal
Hemodinámica	Normalización de la función VD (PAD < 8 mmHg e IC > 2.5 a 3.0 l/min/m ²)
TM6M	> 380 a 440 m; puede no ser suficientemente agresivo para individuos jóvenes
CPET	Pico O ₂ > 15 ml/min/kg y EqCO ₂ < 45 l/min/l/min
Niveles BNP	Normal

CF: clase funcional, Eco/RMC: ecocardiograma/resonancia magnética cardiaca, VD: ventrículo derecho, PAD: presión aurícula derecha. TM6M: test de la marcha 6 minutos, CPET: test de esfuerzo cardiopulmonar, Pico O₂: consumo pico de oxígeno, EqCO₂: equivalente de dióxido de carbono, BNP: péptido natriurético cerebral.

Durante el proceso de redacción y procesamiento de los datos de este trabajo se han obtenido los resultados provenientes de diferentes registros nacionales donde, utilizando varios de estos parámetros, se ha demostrado la validez de esta estrategia.

No obstante, los métodos utilizados para la estratificación del riesgo continúan presentado importantes limitaciones como el análisis retrospectivo de los datos, la falta de estandarización en la recogida de datos provenientes de los registros y la pérdida de un número importante de datos y de seguimientos entre otros. Tampoco se recogen de forma sistemática los resultados de pruebas con información valiosa como la resonancia cardiaca o el ejercicio.^(56, 57)

El valor de este trabajo estriba en que, por una parte, los datos son más homogéneos ya que provienen de un mismo centro y han sido obtenidos con idéntica metodología y de forma prospectiva. Se han analizado todos los parámetros propuestos en las guías europeas. Y, además, en un representativo

número de pacientes, se han obtenido datos de imagen cardiaca obtenidos por cardio-RM, basales y en el seguimiento.

OBJETIVOS

OBJETIVOS

3. OBJETIVO PRINCIPAL

- Evaluar la relación entre la puntuación obtenida en los parámetros de riesgo recomendados por las guías europeas y la morbi-mortalidad al diagnóstico y en el seguimiento en pacientes con diagnóstico de HAP (grupo 1).

4. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Valorar la relación entre los parámetros de morfología y función del ventrículo derecho, medidos con cardioresonancia magnética y la estratificación del riesgo global de los pacientes al diagnóstico y en el seguimiento.
- Identificar concretamente qué parámetros de cardioresonancia magnética podrían tener valor pronóstico y tener aplicabilidad en el seguimiento de los pacientes con HAP.

MATERIAL Y MÉTODOS

MATERIAL Y MÉTODOS

5. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se planteó en dos líneas. La primera con características de estudio descriptivo, longitudinal, prospectivo, correlacional, reclutando los pacientes de forma consecutiva del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA) con diagnóstico de HAP, confirmado mediante cateterismo cardiaco derecho (CCD). La segunda haciendo un diseño experimental, comparando a los pacientes objeto de estudio “consigo mismo”, ciego simple, tras aplicación de tratamiento.

El estudio fue evaluado y aprobado por el comité ético de investigación clínica de dicho hospital y todos los pacientes firmaron un consentimiento informado aceptando formar parte del mismo.

6. ÁMBITO DEL ESTUDIO

Los casos recogidos en el estudio provienen del área de referencia del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, que incluye a las provincias de Ávila y Zamora.

7. POBLACIÓN

La Comunidad de Castilla y León tiene una población de 2.510.849 habitantes, de los que 1.240.450 son hombres y 1.270.399 son mujeres.

Las características más importantes son:

- **Envejecimiento de la población**, con un índice de envejecimiento (población superior a 65 años) del 22,6 (España 16,6) y un índice de sobreenvejecimiento (población \geq 85 años) de 13,3 (España 11,1).
- **La esperanza de vida en Castilla y León** se encuentra entre las más altas de todo el territorio nacional: 81,28 años (España 80,23), varones 78,08 años (España 76,96) y mujeres 84,58 años (España 83,48).
- **Estancamiento del crecimiento de la población**; sólo un 0,31% en el último año debido a la inmigración. La población inmigrante supone el 3,63% de la población total.
- **Dispersión poblacional**, con una densidad de población de 26,67 habitantes por km² y áreas despobladas entre las que se encuentran 1.751 municipios (76% del total de la Comunidad) con una densidad de población de 6,16 hab/km². Por otra parte 58 municipios (2,6% de la Comunidad) concentran el 60% de los habitantes.
- **Desigual proyección de la población de Castilla y León desde año 2002 a 2052, por provincias (figura 7) y por edad (figura 8)**, según fuente de la Consejería de Sanidad con datos de la Dirección General de Estadística:

Figura 7. Población de Castilla y León por provincias.

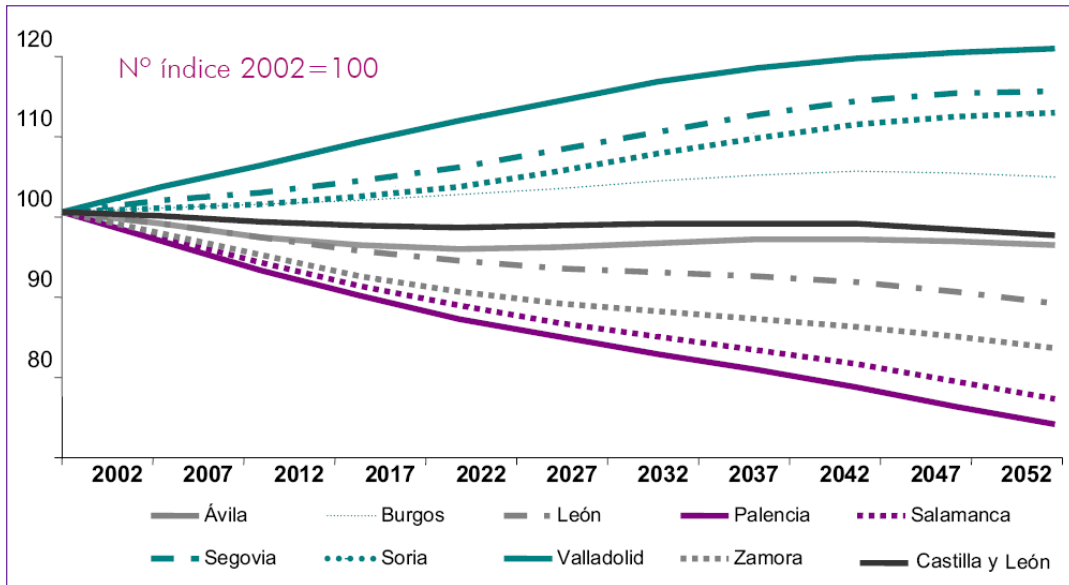
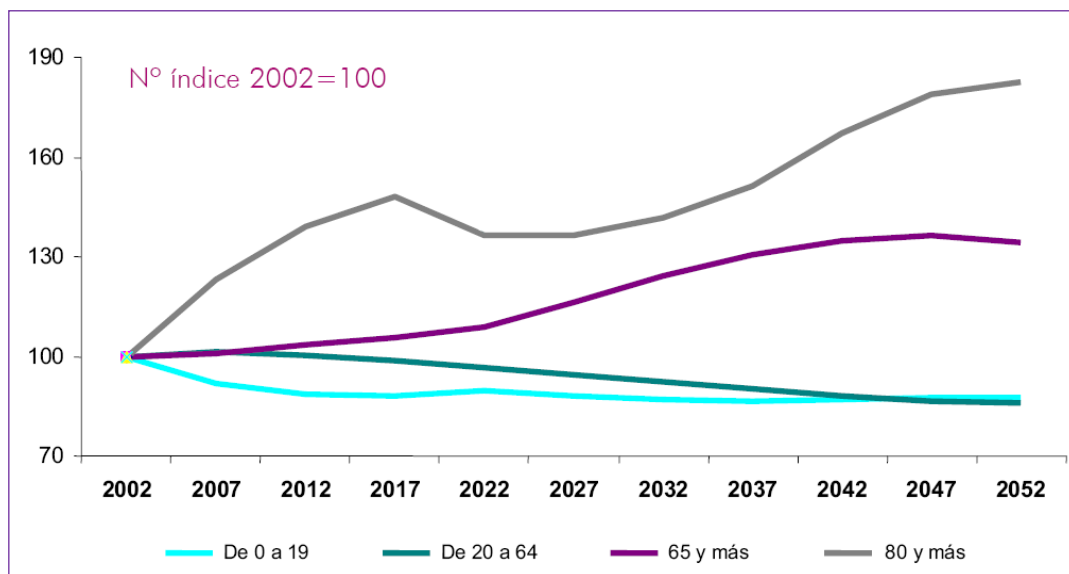


Figura 8. Población de Castilla y León por edad.



7.1. EL ÁREA DE SALUD DE SALAMANCA

El Área Sanitaria de Salamanca engloba toda la provincia y tiene asignados para asistencia especializada algunos municipios limítrofes de Zamora (Fuentelapeña, Cañizal).

7.1.1.MARCO GEOGRÁFICO

En el Área se distinguen dos partes claramente diferenciadas: una urbana formada por la capital y una serie de municipios que rodean a la misma en unos 15-20 Km y otra rural, extensa y poco poblada (gran dispersión). Las distancias desde la capital a los puntos más alejados llegan a unos 130 Km. Prácticamente, carece de transporte ferroviario y los desplazamientos se hacen por carretera. Una autovía la cruza de noreste a suroeste y el resto están comunicados por carreteras nacionales, comarcales o locales a veces en mal estado lo que dificulta traslados urgentes de pacientes (figura 9).

Ya es una realidad la disponibilidad de técnicas de diagnóstico en el Centro de Especialidades de Ciudad Rodrigo y en el Hospital Comarcal “Virgen del Castañar” de Béjar, que evita desplazamientos de población a la ciudad.

Figura 9. Red provincial de carreteras.



7.1.2. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

Las siguientes tablas ilustran la estructura de población según sexo y tramos de edad (tabla 9) y la comparativa a nivel nacional (tablas 10 y 11).

Tabla 9. Estructura poblacional por sexo y edad.

	Total		Varones		Mujeres	
	Salamanca	España	Salamanca	España	Salamanca	España
Total	352.414	44.395.286	171.944	21.933.924	180.470	22.461.362
0-4	12.439	2.140.711	6.414	1.102.278	6.025	1.038.433
05-09	12.952	2.039.075	6.685	1.047.767	6.267	991.308
10-14	15.182	2.126.146	7.772	1.093.071	7.410	1.033.075
15-19	17.876	2.330.662	9.243	1.197.596	8.633	1.133.066
20-24	22.773	2.909.679	11.710	1.490.595	11.063	1.419.084
25-29	25.794	3.769.225	13.158	1.947.905	12.636	1.821.320
30-34	26.185	3.900.488	13.211	2.021.411	12.974	1.879.077
35-39	26.823	3.712.947	13.384	1.907.280	13.439	1.805.667
40-44	26.849	3.499.225	13.600	1.773.769	13.249	1.725.456
45-49	24.202	3.150.044	12.306	1.581.497	11.896	1.568.547
50-54	20.359	2.669.414	10.323	1.328.859	10.036	1.340.555
55-59	20.033	2.488.516	9.739	1.222.606	10.294	1.265.910
60-64	19.099	2.181.393	9.261	1.057.291	9.838	1.124.102
65-69	18.367	1.904.917	8.667	895.036	9.700	1.009.881
70-74	20.718	1.976.303	9.493	896.383	11.225	1.079.920
75-79	17.888	1.621.794	7.848	685.529	10.040	936.265
80-84	13.295	1.122.413	5.357	428.417	7.938	693.996
85 y más	11.580	852.334	3.773	256.634	7.807	595.700

Tabla 10. Comparativa por edades Salamanca/España.

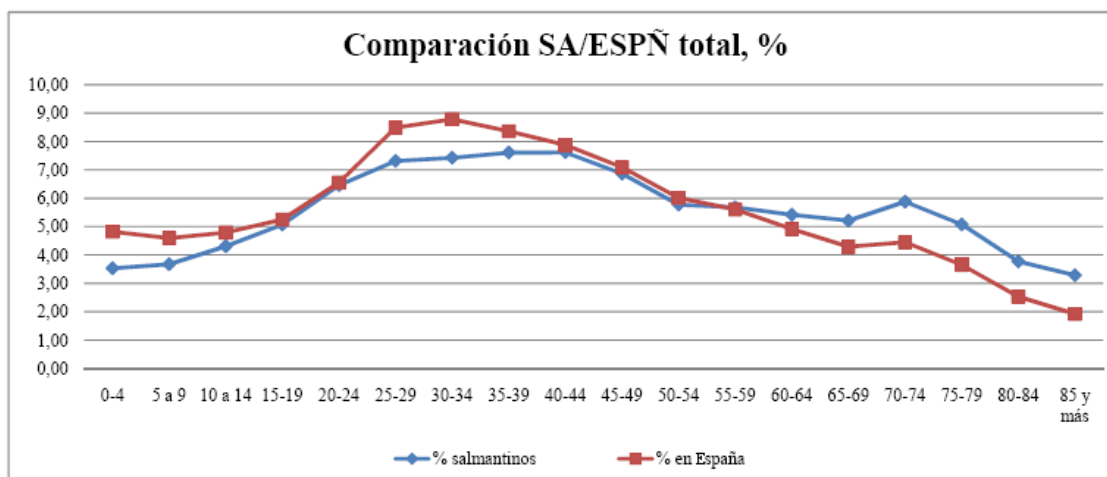
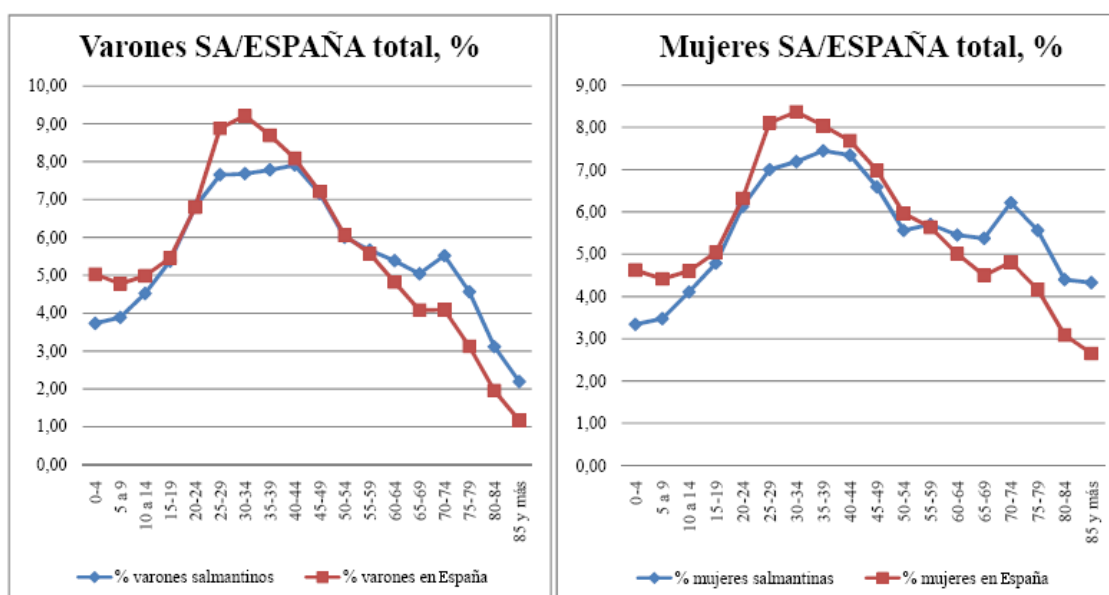


Tabla 11. Comparativa por sexos Salamanca/España.



7.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Los pacientes debían cumplir los siguientes criterios para su reclutamiento:

- **Edad > 18 años.**
- **Diagnóstico de HAP (grupo 1) confirmado por cateterismo derecho**, de cualquiera de los siguientes subtipos:
 - HAP idiopática.
 - HAP heredable.
 - HAP inducida por fármacos/tóxicos.
 - HAP vasorreactiva.
 - HAP asociada a conectivopatía.
 - HAP asociada a VIH.
 - HAP asociada a hipertensión portal.

- HAP asociada a cardiopatía congénita con shunt sistémico-pulmonar o Eisenmenger. También pacientes con defecto reparado, transcurrido al menos 1 año del cierre.
- HAP EVOP “like”.
- HP sintomática en CF I-IV.
- Cateterismo cardiaco derecho realizado al menos 1 año antes de la inclusión donde se demuestra PAPm > 25 mmHg, con PCP o presión telediastólica del VI \leq 15 mmHg, RVP > 3 UW con GC normal o reducido.
- Capacidad de comprender y de otorgar consentimiento informado.

7.3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Los pacientes eran excluidos, si cumplían alguno de los siguientes:

- HP grupos 2, 3, 4 o 5.
- HAP subtipo asociada a esquistosomiasis.
- Historia de neumonectomía.
- Enfermedad respiratoria concomitante que pudiera explicar la HP precapilar*:
 - Pruebas de función respiratoria basales con:
 - Capacidad vital forzada (FVC) < 60% del valor predicho.
 - Alteración ventilatoria obstructiva con FEV₁ < 50%.
 - Estudio de imagen por tomografía computerizada donde se demuestre afectación parenquimatosa difusa por neumonitis intersticial y/o enfisema.

* Con la excepción de los pacientes con diagnóstico de HAP asociada a colagenosis donde puede coexistir afectación respiratoria y vascular pulmonar, especialmente en el contexto de esclerosis sistémica y LES.

8. MUESTRA

8.1. CÁLCULO DEL TAMAÑO

Para una población total de 653.000 habitantes, con un intervalo de confianza del 95% y asumiendo una probabilidad de éxito/fracaso (p/q) del 50%, se estima un margen de error permitido del $\pm 13,2\%$.

Para un margen de error del $\pm 13,2\%$, se estima un tamaño de muestra necesario de 55 sujetos (DATUM.com).

8.2. CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA

Entre mayo de 2011 y diciembre de 2017, en las consultas del programa de HP del CAUSA, han sido estudiados 395 pacientes, con edad media de $67,49 \pm 14,8$ años, 64,3% mujeres y 35,7% hombres, con un IMC $27,8 \pm 5,89$ Kg/m² (valores expresados como media \pm desviación estandar).

Las comorbilidades más frecuentes fueron: HTA 155 (39,4%), diabetes mellitus 44 (11,2%), dislipemia 76 (2%), fibrilación auricular 78 (2%), cardiopatía isquémica 22 (0,5%), neumopatía 82 (2%) y SAHS 120 (30,3%).

9. METODOLOGÍA

9.1. OBTENCIÓN DE LOS INDIVIDUOS EN ESTUDIO

Inclusión sistemática, previa solicitud de consentimiento informado, de todos los pacientes con confirmación hemodinámica de HP de grupo 1 que cumplan todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión.

9.2. PROCEDIMIENTO GENERAL

Los pacientes eran sometidos a un programa estructurado de seguimiento según práctica clínica habitual y siguiendo las recomendaciones de las guías europeas.

9.3. PRUEBAS Y EQUIPOS EMPLEADOS

- 2 consultas de HP disponibles, una compartida con Cardiología, donde un neumólogo y un cardiólogo valoran a los pacientes.
- RMN 1,5 T Phillips con herramienta de postprocesado IntelliSpace.
- ECO epic 7 Philips con herramienta de postprocesado Xcelera.
- Hospital de Día del corazón y de Hipertensión Pulmonar.
- Hemodinámica con cateterismo derecho y test de vasorreactividad.
- Medicina nuclear.
- Pruebas de función pulmonar completas incluyendo cicloergoespirometría.
- TAC 80 cortes en Sº de Radiología (Toshiba) y de 256 en Cardiología (Philips).
- Pruebas de laboratorio de Bioquímica y Microbiología.
- Ecografía Doppler.

9.4. SISTEMA DE ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO

Dado que las guías vigentes no especifican qué número de variables es necesario tener en cada una de las categorías para catalogar a los pacientes de manera global como bajo, intermedio o alto riesgo, hemos decidido escoger un sistema de estratificación que recoja al menos una variable de cada categoría: clínica, ejercicio, biomarcadores, imagen cardíaca y hemodinámica, tanto a nivel basal como en el seguimiento. Estas variables han sido: clase funcional (CF), TM6M, NT-proBNP, área de AD (ETT), presencia de derrame pericárdico (DP), presión en aurícula derecha media (PADm), índice cardíaco (IC), SvO₂, todas ellas recogidas en las guías de 2015.

Siguiendo el modelo de los registros sueco y alemán,^(3, 4) cada variable ha sido puntuada del 1 al 3, donde 1 significa bajo riesgo, 2 riesgo intermedio y 3 riesgo alto. En los casos en los que el TM6M se recogió como “interrumpido por síntomas”, se asignó un valor de 3.

Se dividió la suma de cada una de las puntuaciones por el número de variables disponibles para cada paciente, registrando la media. La media se redondeó al grado más cercano, que se usó para definir el grupo de riesgo de cada paciente. Esto se hizo con los parámetros disponibles a nivel basal y en el seguimiento para todos los pacientes.

9.5. VARIABLES ANALIZADAS

Según la metodología de este estudio se describen los siguientes tipos de variables:

- **Variables demográficas y antropométricas:**
 - Cuantitativas:
 - *Edad*, variable continua, referida como años cumplidos en la fecha del diagnóstico de HAP.
 - *IMC*, índice de masa corporal, continua, calculado como peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la talla en metros, así el resultado en Kg/m².
 - Cualitativas:
 - *Sexo*, nominal dicotómica, con dos categorías: hombre / mujer.

- **Comorbilidades:**
 - Cualitativas:
 - *HTA* (hipertensión arterial sistémica), nominal dicotómica, con dos categorías: si / no, Para resultado sí, valores de presión arterial sistólica (PAS) ≥ 140 mmHg o de presión arterial diastólica (PAD) ≥ 90 mmHg.
 - *Diabetes mellitus*, nominal dicotómica, con dos categorías: si / no. Para resultado sí, glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dL.
 - *Dislipemia*, nominal dicotómica, con dos categorías: si / no. Para resultado sí, niveles de colesterol total en sangre ≥ 200 mg/dL.

- *Fibrilación auricular*, nominal dicotómica, con dos categorías: si / no. Para resultado sí, ausencia de ondas P en ECG con intervalos R-R irregulares.
- *Cardiopatía isquémica*, nominal dicotómica, con dos categorías: si / no. Para resultado sí, enfermedad coronaria diagnosticada por especialista.
- *Neumopatía*, nominal dicotómica, con dos categorías: si / no. Para resultado sí, presencia de enfermedad respiratoria crónica diagnosticada por especialista.
- *SAHS* (síndrome de apneas e hipopneas durante el sueño), resultado de la poligrafía cardiorrespiratoria nocturna, variable nominal con dos categorías, si / no. Para resultado sí, coexisten hipersomnolencia u otros síntomas y un índice de eventos respiratorios (apneas+hipopneas) mayor de 5-10/hora.
- *Hipertensión portal*, nominal dicotómica, con dos categorías: si / no. Para resultado sí, gradiente de presión venosa hepática > 5 mmHg.

- **Variables sintomáticas:**

- Cualitativas:

- *Síncope*, nominal dicotómica, con dos categorías: si / no.
- *Clase funcional NYHA*, categorías de la New York Heart Association (NYHA) para insuficiencia cardiaca izquierda, nominal categórica ordinal, cuatro grados, siendo el I el más leve y IV el más grave. Determina el impacto en base a los síntomas

y actividad física en el desarrollo de la vida diaria de los pacientes con HP.

- **Variables serológicas:**

- Cualitativas:

- *Anticuerpos antinucleares o ANAs*, nominal dicotómica, con dos categorías: positivo / negativo, referencia título menor de 1:160.
- *Anticuerpos anticentrómero*, nominal dicotómica, con dos categorías: positivo / negativo, referencia título menor de 1:160.
- *Anticuerpos anti ribonucleoproteína nuclear U1Ac o Anti RNP*, nominal dicotómica, con dos categorías: positivo / negativo, referencia título menor de 1:160.
- *Anticuerpos anti-topoisomerasa I o Ac. Anti Scl-70*, nominal dicotómica, con dos categorías: positivo / negativo, referencia título menor de 1:160.
- *Anticoagulante lúpico o anticuerpos antifosfolípidos*, nominal dicotómica, con dos categorías: positivo / negativo, referencia título menor de 1:160.

- Cuantitativas:

- *NT-proBNP* (fragmento N terminal del precursor del péptido natriurético cerebral), variable continua, obtenida del análisis de sangre de la primera fase del estudio en pg/mL, valor de referencia entre 0-301 pg/mL.

- **VARIABLES ECOCARDIOGRÁFICAS:**

- Cualitativas:

- *Derrame pericárdico*, nominal dicotómica, con dos categorías: si / no.

- Cuantitativas:

- *PADm*, presión media en aurícula derecha, variable continua, en mmHg, medición según el diámetro de la vena cava inferior y su colapso inspiratorio desde la ventana subcostal, valor de referencia 8 mmHg.
- *Área AD* (aurícula derecha), variable continua, en cm² o mL, medida por planimetría, valor de referencia 12 cm².

- **VARIABLES FUNCIONALES RESPIRATORIAS Y DE ESFUERZO CARDIORRESPIRATORIO:**

- Cuantitativas:

- *FVC* (capacidad vital forzada), variable continua, en % respecto a la referencia poblacional (valor teórico), medido por espirometría forzada, valor de referencia $\geq 80\%$.
- *TLC* (capacidad pulmonar total), variable continua, en % respecto a la referencia poblacional, medido por pletismografía corporal, valor de referencia 80-120%.
- *RV* (volumen residual) variable continua, en % respecto a la referencia poblacional, medido por pletismografía corporal, valor de referencia 65-140 %.
- *DLCOc* (capacidad de difusión del CO corregida a la hemoglobina del paciente), variable continua, en % respecto a la

referencia poblacional, medido por método de respiración única, valor de referencia 80-120%.

- *KCO* (eficiencia alveolar o factor de transferencia del CO), variable continua, en % respecto a la referencia poblacional, medido por método de respiración única, valor de referencia 80-120%.
- *FVC/DLCOc*, variable continua, en %, ratio predictora de mal pronóstico de HP cuanto más alto sea su valor, referencia < 1,5 %.
- *TM6M* (test de la marcha de 6 minutos), variable continua, distancia máxima recorrida en una superficie plana en un tiempo de 6 minutos, en metros.
- *VO₂ máx* (consumo máximo de O₂), variable continua, máxima cantidad de oxígeno que el organismo puede extraer, transportar y consumir por unidad de tiempo, en mL/min/Kg). Depende de frecuencia cardiaca, volumen/latido y de la diferencia arteriovenosa de O₂, además de la edad, sexo, nivel de entrenamiento, morbilidades y medicación. Los valores normales oscilan entre 35-45 ml/kg/min y 30-40 ml/kg/min en varones y mujeres sedentarios de entre 20 y 40 años.
- *VO₂ pico* (consumo pico de O₂), variable continua, en %, cantidad máxima de O₂ que el organismo extrae del aire inspirado por unidad de tiempo en un esfuerzo realizado hasta la máxima intensidad que tolera el paciente, se estima su valor porcentual respecto del VO₂ máximo teórico según la edad y los

parámetros antropométricos del paciente, referencia $\geq 80\%$ del teórico.

- VCO_2 , cantidad de CO_2 eliminada por el organismo por unidad del tiempo, variable continua, en mL/min/Kg.
- VE/VCO_2 o $EqCO_2$, equivalente ventilatorio para el CO_2 , eficacia de la ventilación pulmonar o volumen de la ventilación pulmonar por litro de O_2 consumido, mL de aire que deben ventilarse para eliminar 1 mL de CO_2 , en L/min/L/min. Cuanto menor sea su valor, mayor eficiencia ventilatoria. Valor normal 28 mL (rango 23-30).

- **Variables hemodinámicas:**

- Cuantitativas:

- $PAPm$ (presión media en arteria pulmonar), en mmHg, variable continua, valor referencia 14 mmHg con un límite superior de la normalidad en sujetos sanos de 20 mmHg.
 - IC (índice cardiaco), variable continua, en L/min/m², valor de referencia 2,6 - 4,2 L/min/m².
 - GC (gasto cardiaco), variable continua, en L/min, valor de referencia 4-8 L/min.
 - SvO_2 (saturación de oxígeno en sangre venosa mixta), valor de referencia $\leq 75\%$
 - RVP (resistencia vascular pulmonar), variable continua, en UW ó $\text{din}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$, valor de referencia < 3 UW.

- *IRVP* (índice de resistencia vascular pulmonar), variable continua, en UW/m^2 .

- **Variables de resonancia magnética cardiaca:**
 - Cualitativas:
 - *Realce tardío*, nominal politómica, 5 categorías: sin realce, 1 inserción septal, ambas inserciones y extensión única, ambas inserciones con ambas extensiones, otros.
 - *Score realce tardío*, nominal politómica ordinal, 5 grados (de 0 a 4).
 - *Hipertrabeculación del VD*, nominal dicotómica, signo de remodelado ventricular, con dos categorías si / no.
 - *Derrame pericárdico*, nominal dicotómica, con dos categorías: si / no.
 - *SIV* (morfología del septo interventricular), nominal politómica, con 4 categorías: 0 ó normal (desplazamiento hacia VD), 1 ó rectificación del SIV, 2 ó desplazado hacia VI en diástole (signo de sobrecarga de volumen) y ó desplazado hacia VI en sístole (signo de sobrecarga de presión).
 - *FEVD-35* (fracción de eyección del ventrículo derecho al 35%), nominal dicotómica, en %, con dos categorías: $> 35\%$ / $\leq 35\%$.
 - *Pulsatilidad AP-14* (pulsatilidad de la arteria pulmonar al 14%), nominal dicotómica, con dos categorías: >14 / ≤ 14 .

Representa la postcarga dinámica del VD. Factor de mal pronóstico, mayor mortalidad en el seguimiento al año de aquellos pacientes con una pulsatilidad ≤ 14 %.

○ Cuantitativas:

- *Vol. TD VD* (volumen telediastólico del ventrículo derecho), variable continua, en mL, referencia 118 – 250 mL.
- *Vol. TD VD index* (volumen telediastólico del ventrículo derecho indexado), variable continua, en mL/m², referencia 61–121 mL/m².
- *Vol. latido VD* (volumen latido del ventrículo derecho), variable continua, en cm³, referencia 106 cm³ (rango 72-140).
- *Vol. latido VD index* (volumen latido del ventrículo derecho indexado), variable continua, en centímetros cúbicos por latido, valor de referencia 25-40 ml/m².
- *Masa VD* (masa del ventrículo derecho), variable continua, en g, referencia 25 – 57 g.
- *Masa VD index* (masa del ventrículo derecho indexada), variable continua, en g/m², referencia 13 - 29 g/m².
- *Relación masa/vol VD*, variable continua, permite diferenciar entre aquellos pacientes que presentan un remodelado concéntrico vs excéntrico.
- *FEVD* (fracción de eyección del ventrículo derecho), variable continua, porcentaje, referencia 52 – 72 %.
- *Área AD*, variable continua, valor alto > 76 mL.

- Q_p/Q_s (relación entre gasto pulmonar y sistémico), variable continua, valor de referencia entre 1-1,5. Sirve para cuantificar shunts. Grados: > 2 = defecto grande, 1,5-2 = defecto pequeño-moderado y $< 1-1,5$ defecto derecha-izquierda
- *IC o índice cardíaco*, variable continua, referencia $> 2,5$ L/min/m².
- *Pulsatilidad de la arteria pulmonar* (% de cambio de área transversal del vaso pulmonar en sístole con respecto a la diástole), variable continua, en porcentaje, referencia $> 40\%$
- *Tamaño AP*, variable continua, en mm, referencia 25 mm.
- *Velocidad AP*, variable continua, en cm/s.
- *Vol. TD VI* (volumen telediastólico del ventrículo izquierdo) variable continua, en mL, referencia 106 – 214 mL.
- *Vol. TD VI index* (volumen telediastólico del ventrículo izquierdo indexado), en mL/m², variable continua, referencia 57 – 105 mL/m².
- *Vol. latido VI* (volumen latido del ventrículo izquierdo), variable continua, en cm³, referencia 104 cm³ (rango 76-132).
- *Vol. latido VI index* (volumen latido del ventrículo izquierdo indexado), variable continua, en mL/ m², referencia > 25 mL/m².
- *FEVI* (fracción de eyección del ventrículo izquierdo) variable continua, porcentaje, referencia 57 – 77 %.

- **Estratificación del riesgo:**

- Cualitativas:

- *Riesgo basal*, nominal politómica ordinal, tres categorías: bajo, intermedio y alto.
- *Riesgo en el seguimiento*, nominal politómica ordinal, tres categorías: bajo, intermedio y alto.

9.6. MANEJO Y ANÁLISIS DE LOS DATOS

La recogida de la información se hizo en una ficha preparada al efecto en la base de datos File Marker Pro 4.1. La información se trasladó posteriormente al programa de hoja de cálculo Excel para su manejo y corrección. El tratamiento estadístico fue realizado con el programa SPSS 11.5 y STATA 8.0 para Windows.

Se analizaron parámetros clínicos, de ejercicio, función pulmonar, imagen cardíaca, serológicos y hemodinámicos. Las variables continuas se han descrito como la media y la desviación estándar y las categóricas utilizando frecuencias y porcentajes. Se han evaluado las diferencias entre dos grupos con pruebas de t de Student para datos independientes. Las diferencias entre más de dos grupos se han evaluado con pruebas de Análisis de la Varianza. En este último caso se utilizaron ajustes de comparaciones múltiples.

Por último, se utilizó el análisis multivariante permite determinar la relación de muchas variables independientes con una variable dependiente dicotómica, cuando actúan en conjunto, así mismo permite determinar la odds ratio de cada

variable dentro del modelo. Se utilizó la regresión logística. Desde la perspectiva de la Epidemiología es necesario conocer no sólo la asociación entre variables, sino también la fuerza con la que se asocian, que se mide mediante la razón de riesgos (odds ratio) o el riesgo relativo y su intervalo de confianza al 95%. El análisis multivariante también sirve para establecer la interacción y valorar la posible confusión entre las variables estudiadas.

En todas las pruebas estadísticas se ha utilizado un nivel de significación del 5% ($p < 0,05$).

9.7. ERRORES Y SESGOS. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Todo estudio epidemiológico se basa fundamentalmente en medir una o más variables en una muestra de población, con el fin de estimar la frecuencia y características de esas variables en la población de referencia o las relaciones que existen entre ellas. El investigador pretende así aproximarse lo más posible a una “realidad” que está oculta o desconocida, con la certeza de que nunca llegará a conocerla a la perfección, sino que se aproximará a ella en mayor o menor medida.

Dos son las dudas que se le presentan siempre al investigador: ¿Se pueden generalizar los resultados a la población de la cual se obtuvo la muestra, o más bien, se pueden generalizar los resultados a toda la población del planeta? y ¿Se ha medido o determinado en un grupo de individuos aquello que se quería medir o, por el contrario, he medido algo diferente? Estas dudas exponen dos consecuencias de las limitaciones de los estudios observacionales muestrales,

la variabilidad y la estimación a partir de muestras, cuyo tributo es una amplia serie de errores sobre los que se conoce cada vez más debido al gran interés que despiertan.

Los errores han sido clasificados por autores como Rothman o Kleimbaum, Kupper y Morgenstern en dos grandes apartados o grupos: Error Aleatorio que da respuesta a la primera pregunta y Error Sistemático que se refiere a la segunda.

El ERROR ALEATORIO es aquel que se produce como consecuencia del trabajo con muestras poblacionales, se puede medir y reducir, pero nunca eliminar completamente. Depende básicamente del tamaño de muestra utilizado y del diseño de estudio elegido. La característica epidemiológica que se afecta por el error aleatorio es la precisión.

Los diferentes componentes del error aleatorio intervienen en las fórmulas para el cálculo del tamaño muestral y por lo tanto han de ser establecidos libremente por el investigador antes de su cálculo. Sin embargo es muy frecuente en Epidemiología que el tamaño de la muestra no pueda ser prefijado antes del inicio y que venga dado por las posibilidades y limitaciones del estudio.

El ERROR SISTEMÁTICO es aquel que se produce como consecuencia del trabajo con recursos limitados, herramientas imperfectas o ignorancia epidemiológica, se puede detectar revisando la metodología del estudio e influye decisivamente en la calidad de la muestra y de la información obtenida. Los errores sistemáticos se pueden generar en el diseño, la obtención de la población en estudio, la obtención de la información y el análisis de los resultados y el

parámetro epidemiológico que mide su efecto es la validez, que se clasifica en dos tipos:

- Validez interna: valora el grado en el que los datos obtenidos de cada individuo son ciertos y por tanto implica una correcta medición de lo que se quiere medir. Su origen puede estar en los instrumentos de medida, en la interpretación del investigador o en la variabilidad de los individuos.

- Validez externa: valora el grado en el que los resultados de la muestra pueden generalizarse a la población de referencia o a la población externa.

El grupo más importante de los errores sistemáticos son los SESGOS. Los sesgos se pueden eliminar completamente cuando son conocidos, no existen unidades de medida para su cuantificación, aunque sí pueden medirse sus consecuencias, se producen por defectos metodológicos. Se clasifican en sesgo de información, sesgo de selección y sesgo de confusión, pero a pesar de esta clasificación tradicional, hoy día se acepta que los límites no son tan claros entre los sesgos y que una actuación errónea puede producir más de un tipo de sesgo.

El sesgo de información está condicionado por el uso conceptos y criterios de clasificación correctos, así por el uso de pruebas o herramientas adecuadas. Se debe a errores de clasificación (diferencial o no diferencial) o de medición (sensibilidad y especificidad del instrumento utilizado). Su origen puede estar tanto en el individuo estudiado como en el criterio del observador o en el instrumento de medida. Es el componente fundamental de la validez interna.

En nuestro estudio, la información sobre la variable dependiente (estratificación del riesgo) se obtuvo de forma prospectiva teniendo en cuenta todas las variables

disponibles recomendadas en las guías europeas vigentes y otras variables no incluidas en las guías y un seguimiento estructurado por objetivos según las recomendaciones del momento, escalonando tratamiento si estos objetivos no se iban cumpliendo; la información sobre las variables independientes se obtuvo a partir de las historias clínicas, por interrogatorio directo, los mismos equipos de diagnóstico y procedimientos perfectamente estandarizados y el mismo investigador para todos los individuos estudiados. El sesgo que pueda existir dependerá por lo tanto de la sinceridad de las respuestas y de la veracidad de los datos recogidos en las historias.

El sesgo de selección es consecuencia del procedimiento utilizado para obtener la muestra, es tanto mayor cuanto menos aleatoria sea la selección, su consecuencia final es que la relación entre factores estudiados en la muestra será diferente a la que existe en la población accesible y de la población diana.

Otro origen del sesgo de selección pudiera haber aparecido por el hecho de que la llegada de pacientes a las consultas de neumología puede estar sesgada en su origen dependiendo de la sensibilidad/conocimiento de los síntomas de esta patología por el médico de familia o del servicio que le había atendido antes de derivarlos.

El sesgo de confusión es el más conocido y complejo de controlar cuando no es conocido. Factor de confusión es toda variable o característica que se asocia a la enfermedad, incluso puede ser un factor de riesgo, y a uno o varios factores

de riesgo pero no se encuentra como un eslabón intermedio en la cadena causal entre ellos.



Cuando los factores de confusión son conocidos se pueden controlar en el diseño del estudio mediante técnicas como la restricción o el emparejamiento. Cuando no se conocen, pero se sospechan a la vista de los resultados, se pueden detectar mediante la estratificación de la variable en estudio en función de la variable sospechosa de confusión, si aparece una gran variación en los resultados para cada uno de los estratos.

Lo más consistente de este estudio ha sido la selección muestral, el seguimiento y control estricto en el diseño, que minimizan los sesgos y factores de confusión.

RESULTADOS

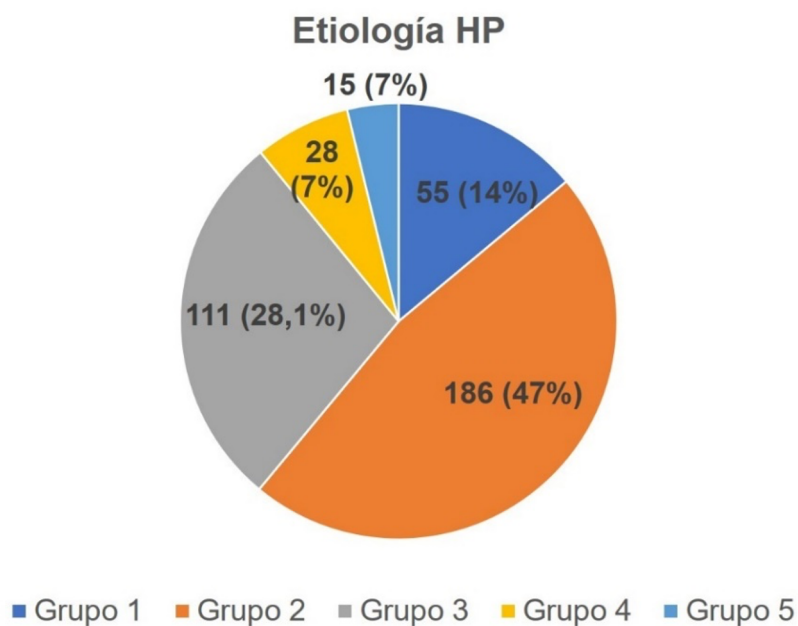
RESULTADOS

10. ESTUDIO DESCRIPTIVO

Frecuencias absolutas y relativas de cada variable cualitativa. Así como medidas de centralización y dispersión para las variables cuantitativas (media, desviación estándar).

De un total de 395 pacientes atendidos en la consulta durante el periodo de estudio de este trabajo de investigación, una vez realizados los estudios pertinentes, se clasificaron en los diferentes grupos etiológicos de HP (figura 10), siendo el grupo 2 el compuesto por un mayor número de individuos y el grupo 5 el que menos. Así se describen, 55 (14%) grupo 1, 186 (47%) grupo 2, 111 (28%) grupo 3, 28 (7%) grupo 4 y 15 (7%) grupo 5.

Figura 10. Clasificación por grupos de la hipertensión pulmonar (HP).



10.1. HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

Tras realizar el pertinente estudio etiológico de HP, fueron clasificados como grupo 1 (HAP) 55 pacientes, con una edad media de $58,78 \pm 15,9$ años; 34 mujeres (61,8%), 21 hombres (38,2%); IMC $26,12 \pm 5,83$. El tiempo medio desde el primer síntoma hasta el diagnóstico fue $13,49 \pm 14,26$ meses.

Las comorbilidades más frecuentes fueron (tabla 12): 21 (38%) HTA, 4 (7,2%) diabetes mellitus, 11 (20%) dislipemia, 6 (10,9%) fibrilación auricular, 12 (21,8%) SAHS y 2 (3,6%) hipertensión portal.

Tabla 12. Descriptivo comorbilidades.

Patologías	N	Porcentaje
• HTA	21	38 %
• Diabetes mellitus	4	7,4 %
• Dislipemia	11	20 %
• Fibrilación auricular	6	10,9 %
• Hipertensión portal	2	3,6 %
• SAHS	12	21,8 %

Presentaron un estudio de autoinmunidad positiva 25 casos: ANAs 16, Ac. anticentrómero 5, Ac. anti RNP 6, Ac. anti Scl-70 5, anticoagulante lúpico 3 y 2 otros Ac. antifosfolípido. 23 de estos presentaban diagnóstico previo de enfermedad del colágeno. Los 2, restantes fueron etiquetados de HAP idiopática al presentar una única determinación de anticoagulante lúpico positivo (tabla 13).

Tabla 13. Descriptivo autoinmunidad.

Anticuerpos	N
• ANAs	15
• Ac. Anticetrómero	5
• Ac. Anti RNP	6
• Ac. Anti Scl-70	5
• Anticoagulante lúpico	3
• Otros Ac. antifosfolípido (anticardiolipina/antiglicoproteína)	2

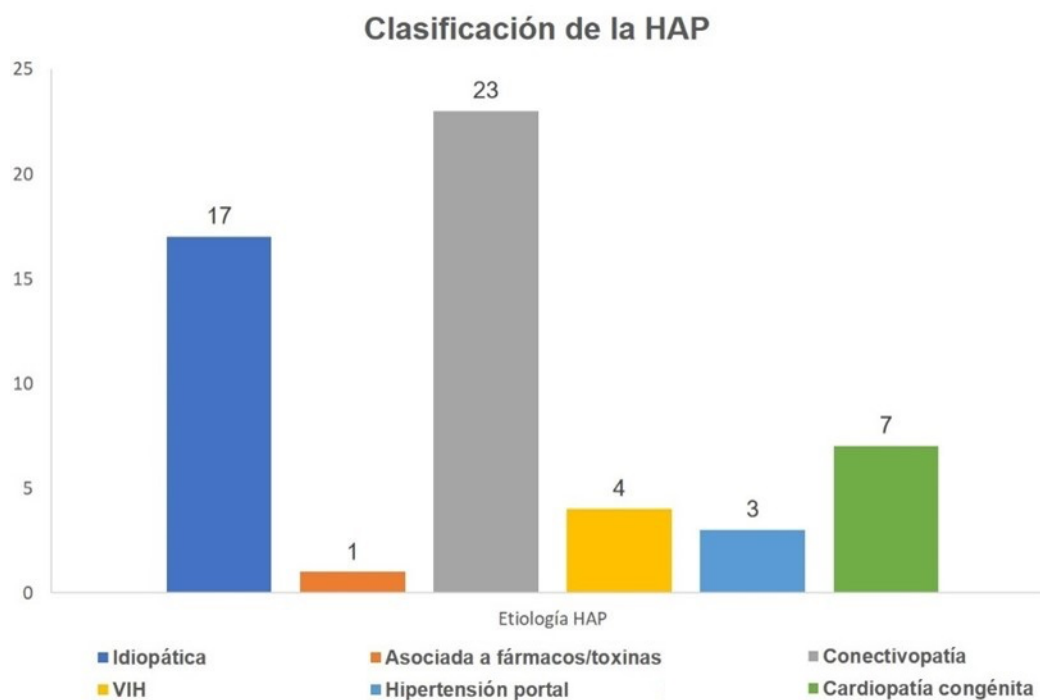
El tiempo medio seguimiento fue de $41 \pm 31,62$ meses

10.2. SUBCLASIFICACIÓN DE LA HAP (GRUPO 1)

En cuanto a la subclasificación de la HAP ([figura 11](#)) fueron catalogados como: idiopática 17 (29,8%), asociada a fármacos/toxinas 1 (1,8%), asociada a conectivopatía 23 (40,4%), asociada a VIH 4 (7%), asociada a HP portal 3 (5,3%), asociada a cardiopatía congénita 7 (12,3%).

Con posterioridad y, tras realizar estudio genético en centro CSUR (Hospital 12 de Octubre – Madrid), en una de las pacientes catalogada como HAPI se encontró la mutación del BMPR-II, por lo que pasa a clasificarse como heredable.

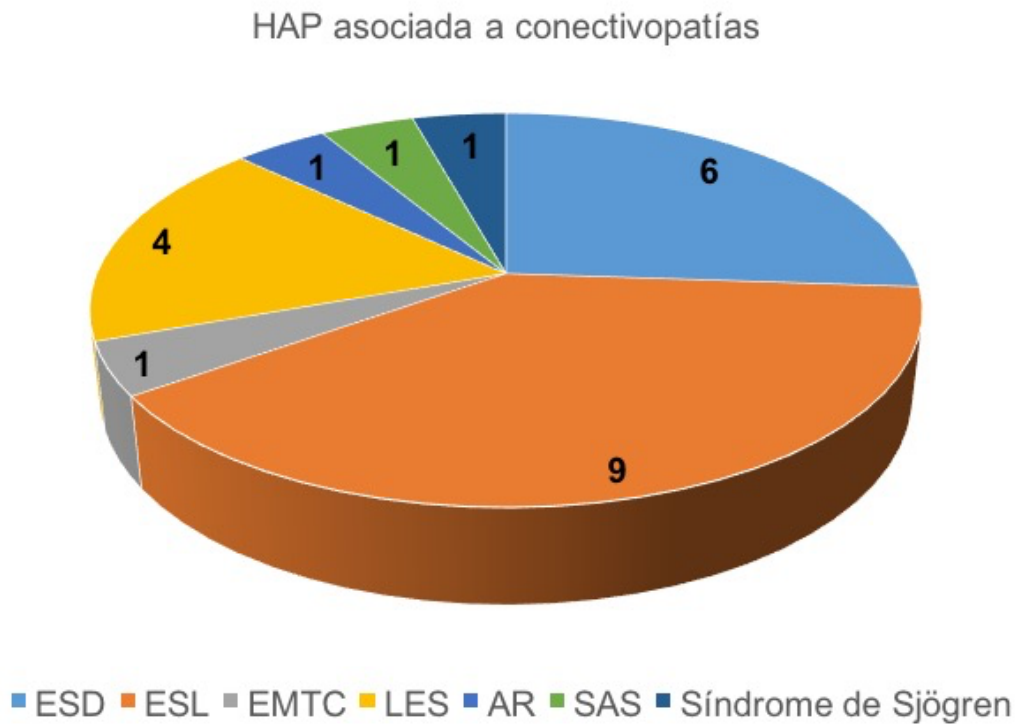
Figura 11. Subclasificación de la HAP.



Las conectivopatías asociadas a HAP fueron (**figura 12**): Esclerosis sistémica difusa (ESD) 6 (26,1%), sclerosis sistémica limitada (ESL) 9 (39,1%), enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC) 1 (4,3%), Lupus eritematoso sistémico (LES) 4 (17,4%), artritis reumatoide (AR) 1 (4,3%), Síndrome antisintetasa (SAS) 1 (4,3%) y Síndrome de Sjögren 1 (4,3%).

- **HAP asociada a hipertensión portal:** 1 cirrosis biliar primaria y 2 cirrosis de origen enólico.
- **HAP asociada a VIH:** 4, con cargas virales indetectables y niveles de CD4 estabilizados.
- **HAP asociada a cardiopatía congénita:** 6 comunicación interauricular (CIA) corregida; 1 comunicación interventricular (CIV) perimembranosa.
- **Asociado a fármacos y toxinas:** 1 con probable relación con anorexígenos.

Figura 12. Conectivopatías asociadas a HAP.



ESD: Esclerosis sistémica difusa; ESL: Esclerosis sistémica limitada; EMTC: Enfermedad mixta del tejido conectivo; LES: Lupus eritematoso sistémico; AR: artritis reumatoide; SAS: Síndrome antisintetasa.

11. ESTUDIO DE EVALUACIÓN DEL RIESGO

Se han recogido de forma prospectiva todas las variables disponibles recomendadas para la estratificación del riesgo en las guías europeas vigentes. También se recogieron otras variables no incluidas en las guías. En este sentido, los pacientes incluidos en el programa de hipertensión pulmonar del CAUSA han sido objeto de un seguimiento estructurado por objetivos según las recomendaciones del momento, escalonando tratamiento con una segunda o tercera droga en la medida que estos objetivos no se iban cumpliendo, con especial atención a la imagen cardíaca y la hemodinámica. Hay que tener en cuenta que hay muchos factores independientes de la situación de la

enfermedad vascular pulmonar que condicionan tanto la realización como los resultados de las diferentes pruebas. Este es un hecho muy a tener en cuenta en una enfermedad tan compleja como la HAP y en un programa de seguimiento, constituido por múltiples pruebas de naturaleza dispar. Específicamente en el caso de los pacientes con conectivopatía, la coexistencia de manifestaciones a otros niveles (cardíaco, respiratorio, articular, etc.) también dificulta el seguimiento y la evaluación de los resultados una vez instaurada la terapia para la HAP.

11.1. RESULTADOS DE LA EVALUACIÓN DEL RIESGO BASAL (AL DIAGNÓSTICO DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR). VARIABLES CLÍNICAS, DE EJERCICIO, BIOMARCADORES Y HEMODINÁMICA.

En las **tablas 14** y **15** se recogen todos los parámetros evaluados a nivel basal y su distribución en todos los pacientes acorde con los puntos de corte establecidos en las guías europeas.

Tabla 14. Frecuencias absolutas y medidas de dispersión de variables para estratificación del riesgo basal.

Síncope si/no	4/51	DLCOc (m±DE)	55,11 ± 18,85
CF I/II/III/IV (n)	1/19/34/1	DP si/no	10/45
NT-proBNP (m±DE)	1958 ± 6431,5	Área AD (m±DE)	22,7 ± 5,41
TM6M (m) (m±DE)	343,98 ± 116,27	IC (m±DE)	2,34 ± 0,72
VO₂ pico% (m±DE)	59,17 ± 15,66	RVP (m±DE)	8,8 ± 4,48
VE/VCO₂ (m±DE)	41,97 ± 7,83	SvO₂ (m±DE)	64,91 ± 7,78

CF: clase funcional; NT-proBNP: fragmento N-terminal péptido natriurético cerebral; TM6M: test de la marcha 6 minutos; VO₂ pico%: porcentaje del consumo máximo de oxígeno; VE/VCO₂: eficacia ventilatoria; DLCOc: capacidad de difusión del CO corregido a Hb; DP: derrame pericárdico; Área AD: área cm² aurícula derecha; IC: índice cardíaco; RVP: resistencias vasculares pulmonares; SvO₂: saturación de oxígeno en sangre venosa mixta.

Tabla 15. Estratificación del riesgo basal según puntuación de cada variable.

	Riesgo bajo	Riesgo intermedio	Riesgo alto
• NT-proBNP	21	17	17
• Área AD	11	31	13
• PAD	12	33	10
• IC	23	11	21
• SvO ₂	27	15	13
• VO ₂ max	6	10	2
• VO ₂ pico%	7	10	1
• VE/VCO ₂	5	11	2
• TM6M	11	42	2

NT-proBNP: fragmento N-terminal péptido natriurético cerebral; Área AD: área cm² aurícula derecha; PAD: presión aurícula derecha; IC: índice cardiaco; SvO₂: saturación de oxígeno en sangre venosa mixta; VO₂ pico%: porcentaje del consumo máximo de oxígeno; VE/VCO₂: eficacia ventilatoria; DLCOc: capacidad de difusión del CO corregido a Hb; TM6M: test de la marcha 6 minutos

La mayor parte de los pacientes (34 - 61,8%) se diagnostican en una situación de riesgo intermedio, con un claro predominio de la CF III de la NYHA (figura 13).

Figura 13. Estratificación del riesgo basal de los pacientes. Frecuencias absolutas.



Un elevado número de pacientes fueron anticoagulados, lo que refleja la aplicación de los criterios de tratamiento vigentes en el inicio del programa de HP. En el momento actual, la evidencia disponible sobre tratamiento anticoagulante en HAP, desaconseja su práctica sistemática, restringiéndose a la presencia de otros criterios de anticoagulación.

El tratamiento combinado inicial ha sido la estrategia elegida en 17 pacientes, en su mayoría en situación de riesgo intermedio. Todos los pacientes que debutaron en situación de riesgo alto iniciaron tratamiento con 2 o 3 drogas. En el resto de casos, se ha utilizado una estrategia de combinación secuencial rápida alcanzando, como en un caso de HAP-ETC triple terapia (bosentan + tadalafilo + iloprost) en menos de mes y medio.

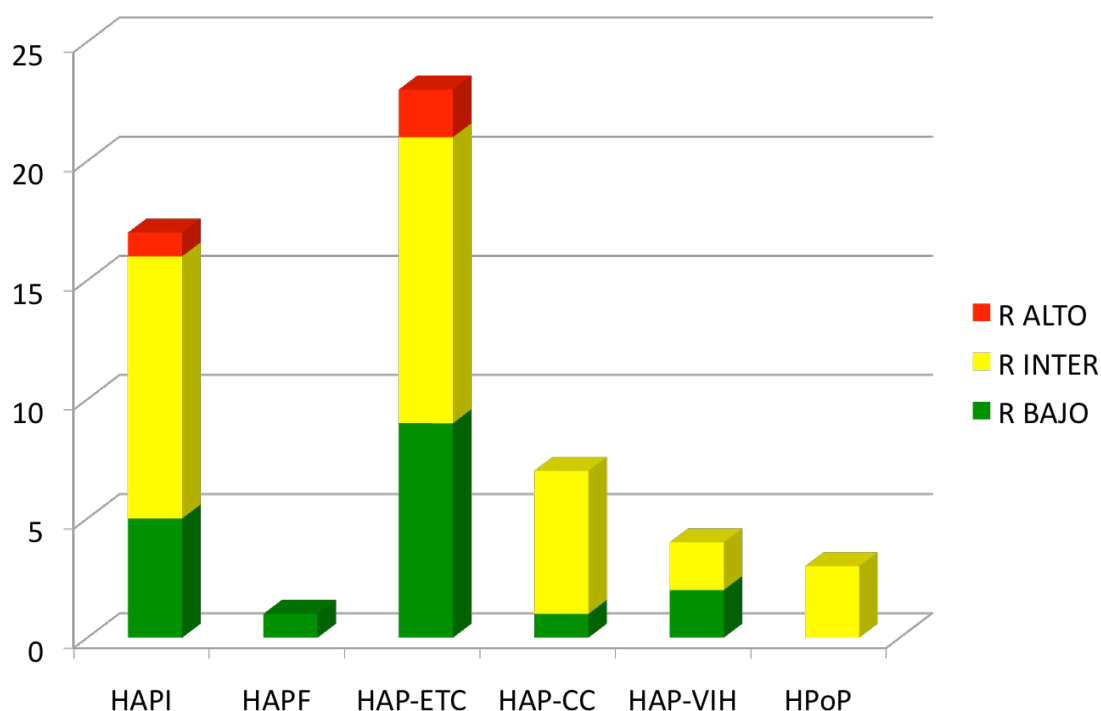
Las medias y desviaciones estándar de las variables de riesgo basales se recogen en la [tabla 16](#). El elevado número de pacientes que inician el tratamiento en monoterapia se explica por el momento histórico, ya que cuando se inicia el reclutamiento la terapia doble de inicio no estaba estandarizada y no se conocían los resultados del estudio AMBITION.⁽⁵³⁾ Por este motivo, la estrategia más utilizada fue la de escalonamiento secuencial, situación extrapolable al resto de centros expertos en HP a nivel nacional.

Tabla 16. Evaluación basal. Demográficos, clasificación de la HAP, tratamientos y estratificación del riesgo.

	N - % // m ± DE		
	Riesgo bajo	Riesgo intermedio	Riesgo alto
• N	18 - 32,7	34 - 61,8	3 - 5,5
• Edad (años)	58 ± 14,76	58 ± 16,53	56 ± 3,79
• Sexo (mujeres %)	12 - 66,7	20 - 58,8	2 - 66,7
• Subtipo HAP			
○ HAPI	5 - 27,8	11	1
○ HAPF	1 - 5,5	0	0
○ HAP-ETC	9 - 50	12	2
○ HAP-CC	1 - 5,5	6	0
○ HAP-VIH	2 - 11,1	2	0
○ HAP-HPoP	0 - 0	3	0
• Comorbilidades			
○ HTA	4 - 22,2	16	1
○ DM	1 - 5,5	3	0
○ Dislipemia	2 - 11,1	9	0
○ FA	1 - 5,5	5	0
○ Hipertensión portal	0 - 0	2	0
• Terapia de soporte			
○ Anticoagulantes	7 - 38,9	22	3
○ Diuréticos	5 - 27,8	20	3
○ Oxigenoterapia	0 - 0	6	1
○ Digoxina	3 - 16,7	3	0
• Tratamiento			
○ AREs	9	10	0
○ IPDE5	5 - 27,8	13	0
○ Riociguat	1 - 5,5	0	0
○ Prostanoides sistémicos	0 - 0	0	0
○ Prostanoides inhalados	0 - 0	0	1
○ Doble terapia	3	11	2
○ Triple terapia	0 - 0	0	1

Es interesante valorar otros aspectos que pueden influir en el pronóstico de los pacientes con HAP y que no están recogidos en la tabla de riesgo, como la subclasificación de la HAP (figura 14).

Figura 14. Riesgo basal según clasificación de la HAP.



HAPI: Hipertensión arterial pulmonary idiopática; **HAPF:** Hipertensión arterial pulmonary asociada a fármacos; **HAP-ETC:** HAP asociada a enfermedad del tejido conectivo; **HAP-CC:** HAP asociada a cardiopatía congénita; **HAP-VIH:** HAP asociada a infección por VIH; **HPoP:** Hipertensión porto-pulmonar.

Los pacientes con HAP asociada a enfermedad del colágeno y las formas idiopáticas son las que tienen un mayor número de casos en valor absoluto con situación de riesgo intermedio y alto en la evaluación basal.

La presencia de 9 pacientes con HAP-ETC en situación de riesgo bajo traduce los resultados del programa de cribado de HAP, DETECT,⁽⁵⁸⁾ centrado en pacientes con esclerosis sistémica y conectivopatía indiferenciada con rasgos esclerodermiformes, que se diagnostican en estadios más precoces.

11.2. RESULTADOS DE LA EVALUACIÓN DEL RIESGO EN EL SEGUIMIENTO. VARIABLES CLÍNICAS, DE EJERCICIO, BIOMARCADORES, IMAGEN CARDIACA Y HEMODINÁMICA.

En las [tablas 17](#) y [18](#) se recogen de nuevo todos los parámetros evaluados para la estratificación del riesgo en el seguimiento y su distribución en todos los pacientes acorde con los puntos de corte establecidos en las guías europeas.

Tabla 17. Frecuencias absolutas y medidas de dispersión de variables para estratificación del riesgo en el seguimiento.

Síncope si/no	2/53	DLCOc (m±DE)	52,62 ± 19,11
CF I/II/III/IV (n)	6/31/13/5	DP si/no	10/45
NT-proBNP (m±DE)	1265 ± 3420,53	Área AD (m±DE)	21,13 ± 6,92
TM6M (m±DE)	360,19 ± 117,65	IC (m±DE)	2,25 ± 0,57
VO2 pico% (m±DE)	59,17 ± 15,66	RVP (m±DE)	7,98 ± 3,96
VE/VCO2 (m±DE)	41,97 ± 7,83	SvO2 (m±DE)	64,59 ± 7,17

CF: clase funcional; NT-proBNP: fragmento N-terminal péptido natriurético cerebral; TM6M: test de la marcha 6 minutos; VO₂ pico%: porcentaje del consumo máximo de oxígeno; VE/VCO₂: eficacia ventilatoria; DLCOc: capacidad de difusión del CO corregido a Hb; DP: derrame pericárdico; Área AD: área cm² aurícula derecha; IC: índice cardiaco; RVP: resistencias vasculares pulmonares; SvO₂: saturación de oxígeno en sangre venosa mixta.

Al final del periodo de seguimiento, se produce una modificación sustancial de la situación de riesgo de los pacientes ([figura 15](#)), con un 50,9% (28) de los pacientes en riesgo bajo, frente a una 32,7% (18) en la evaluación basal.

Se ha seguido a los pacientes durante un tiempo medio de 41 ± 31,62 meses. Como puede observarse, con la estrategia de tratamiento tanto combinado de inicio como combinado secuencial se ha conseguido mantener tanto a los pacientes como a los parámetros de riesgo en niveles bajo o intermedio.

Tabla 18. Estratificación del riesgo en el seguimiento según puntuación de cada variable

	Riesgo bajo	Riesgo intermedio	Riesgo alto
• NT-proBNP	27	17	11
• Área AD	21	21	13
• PAD	19	13	4
• IC	12	12	12
• SvO ₂	18	9	9
• VO ₂ max	8	8	0
• VO ₂ pico%	8	7	1
• VE/VCO ₂	5	8	3
• TM6M	18	32	5

NT-proBNP: fragmento N-terminal péptido natriurético cerebral; Área AD: área cm² aurícula derecha; PAD: presión en aurícula derecha; IC: índice cardiaco; SvO₂: saturación de oxígeno en sangre venosa mixta; VO₂ max: consumo máximo de oxígeno; VO₂ pico%: porcentaje del consumo máximo de oxígeno; VE/VCO₂: eficacia ventilatoria; TM6M: test de la marcha 6 minutos

Figura 15. Estratificación del riesgo de los pacientes en el seguimiento. Frecuencias absolutas.



En la **tabla 19** se recoge la estratificación del riesgo en el seguimiento según el grupo de riesgo basal, además de los tratamientos recibidos en cada caso.

Como puede verse la mayoría de los pacientes que presentaban situación basal de riesgo intermedio (28 de 34) reciben tratamiento combinado doble o triple en el seguimiento. Todos los pacientes con riesgo basal alto reciben tratamiento combinado. Estos pacientes, riesgo intermedio y alto, también son los que concentran el mayor número de tratamientos con análogos de la prostaciclina.

Tabla 19. Evolución de los pacientes en el seguimiento según la estratificación del riesgo basal.

	Riesgo basal bajo	Riesgo basal intermedio	Riesgo basal alto
• N total	18	34	3
• N Riesgo seguimiento: ○ Bajo/intermedio/alto	14/4/0	14/16/4	0/3/0
• Tratamiento ○ AREs ○ IPD5 ○ Riociguat ○ Prostanoides sistémicos ○ Prostanoides inhalados ○ Doble terapia ○ Triple terapia	6 2 1 0 0 8 1	3 3 0 14 4 12 16	0 0 0 3 0 1 2
• Necesidad nuevos tratamientos	8	27	3
• Necesidad de prostanoides	1	16	3
• Ingresos por HAP	4	10	3
• Derivación a trasplante/septostomía	3	4	1
• Trasplante bipulmonar	0	1	0
• Éxito	3	5	0

Tan solo 4 pacientes se mantienen en una situación ponderada de riesgo alto, todos ellos con situación de riesgo intermedio al diagnóstico.

Se trata, en primer lugar, de un varón de 52 años con HAP-VIH, que fallece posteriormente tras abandonar voluntariamente el tratamiento antirretroviral y

vasodilatador pulmonar; un varón de 61 años con HAP-ETC y EPPD asociada; un varón de 71 años con HAPI y enfisema; y un varón de 49 años al que, tras tratamiento combinado triple incluyendo análogos de la prostaciclina por vía sistémica, se le somete a un trasplante bipulmonar y finalmente fallece.

En cuanto a los pacientes que presentaban situación basal de riesgo intermedio, y permanecen en esa misma situación (16 individuos), se trataba mayoritariamente de HAPI y HAP-ETC, 9 mujeres y 7 hombres, con edad media de $63 \pm 15,71$ años. Por otro lado, en 14 casos, se ha conseguido disminuir de riesgo basal intermedio a bajo.

La evolución de la situación de riesgo se recoge de forma gráfica en la [figura 16](#), donde se aprecia como todos los pacientes que presentan una situación de riesgo alto en el seguimiento, partían de una estratificación basal de riesgo intermedio.

En la [figura 17](#) se representan los eventos de deterioro clínico observados durante el seguimiento de la cohorte. Nuevamente son los pacientes en situación basal de riesgo intermedio los que concentran el mayor número de eventos, reflejando lo incierto de la evolución de este grupo.

Figura 16. Evolución clínica en función de la estratificación del riesgo basal.

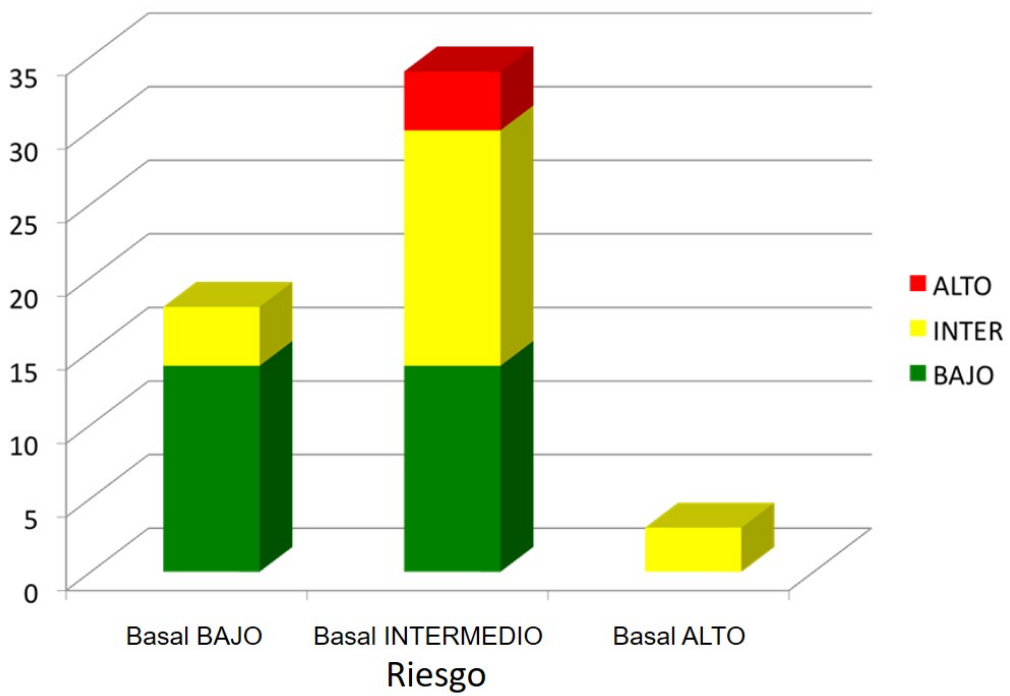
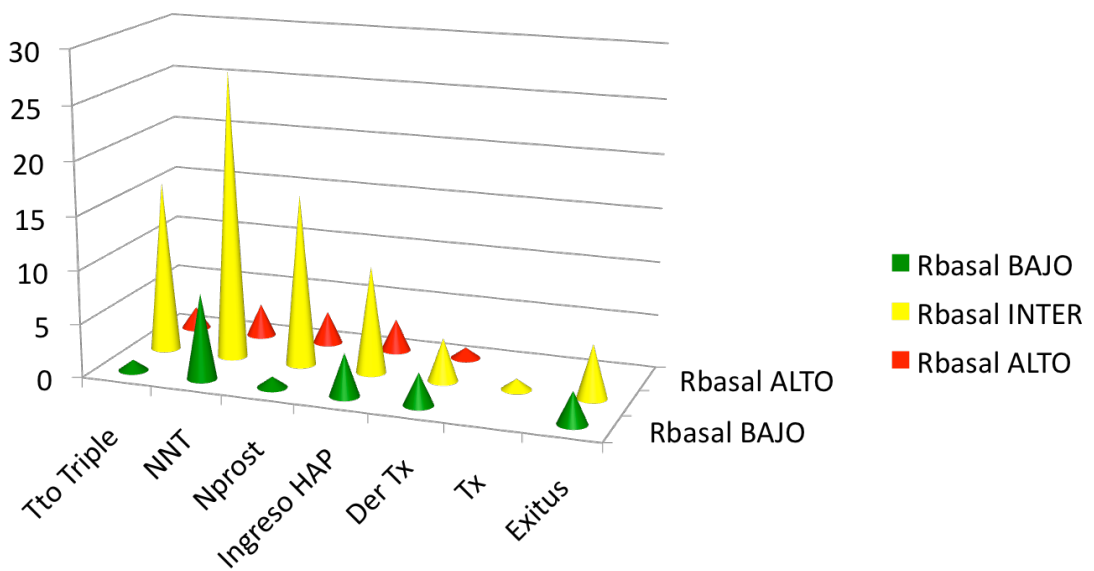


Figura 17. Eventos de deterioro clínico en función de la estratificación del riesgo basal.



Tto: tratamiento; **NNT:** necesidad de nuevos tratamientos; **Nprost:** necesidad de prostanoides; **Der Tx:** derivación a trasplante.

Los pacientes que presentaban situación basal de riesgo intermedio, los agrupamos entre aquellos que mejoraban a riesgo bajo (14 individuos) y los que mantenían esta situación o empeoraban a riesgo alto (20 individuos), y al comparar las medias de las variables que determinan la evolución de los pacientes en situación basal de riesgo intermedio, encontramos diferencias significativas en la distancia recorrida en el TM6M, la PADm y la SvO₂ basales (tabla 20).

Tabla 20. Diferencias en los parámetros basales en pacientes en riesgo basal intermedio que mejoran vs mantienen/empeoran nivel de riesgo.

Parámetro	Mejoran	Mantienen/empeoran	Significación
• NT-proBNP	339,6	4573,03	0,095
• TM6M	388,5	268	0,005
• DLCOc	57,67	50,06	0,205
• FVC/DLCOc	1,37	1,77	0,211
• VO ₂ pico %	60,17	52,4	0,418
• VE/VCO ₂	41,88	42,9	0,877
• Área AD	24,2	24,64	0,785
• IC	2,39	2,06	0,176
• PADm	8,86	13,1	0,001
• SvO ₂	67,24	59,64	0,005

NT-proBNP: fragmento N-terminal péptido natriurético cerebral; TM6M: test de la marcha 6 minutos; DLCOc: capacidad de difusión del CO corregido a Hb; FVC/DLCOc: ratio entre capacidad vital forzada y DLCOc; VO₂ pico%: porcentaje del consumo máximo de oxígeno; VE/VCO₂: eficacia ventilatoria; Área AD: área cm² aurícula derecha; IC: índice cardiaco; PADm: presión media en aurícula derecha; SvO₂: saturación de oxígeno en sangre venosa mixta.

De estos 20 pacientes en situación de riesgo basal intermedio que mantienen o empeoran su situación, solo en 7 se optó por tratamiento combinado de inicio, precisando en 11 casos escalonamiento a triple terapia, incluyendo análogos de la prostaciclina en el seguimiento.

Tan solo 4 pacientes con situación de riesgo basal bajo empeoran a riesgo intermedio. Se trataba de 3 pacientes con HAP-ETC: 2 ES y una EMTC, todos ellos con neumopatía intersticial asociada. El cuarto caso es una HAP asociada a CIA corregida, que es conocido su peor pronóstico con respecto a los cortocircuitos no corregidos una vez establecida la HAP.

Todos los pacientes que presentaban situación basal de riesgo alto mejoran su situación clínica, aunque sin llegar a cumplir totalmente los objetivos terapéuticos. 1 de estos pacientes (mujer con HAPI) está actualmente en seguimiento en programa de trasplante bipulmonar, dado que mantiene situación de riesgo intermedio con terapia maximizada.

11.3. RESULTADOS DE LA EVALUACIÓN DEL RIESGO DE LA HAP ASOCIADA A ENFERMEDAD DEL COLÁGENO. CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES

11.3.1. EVALUACIÓN BASAL

Cuando comparamos la situación basal de los 23 pacientes con HAP-ETC con respecto al resto de formas de HAP, nos encontramos con un perfil de pacientes de edad y distribución por sexos similar y con una situación del riesgo intermedio-alto del 60,1% (14) en los pacientes con HAP-ETC, frente a un 71,9% (23) de los pacientes con HAP no ETC.

Tabla 21. Comparación de variables basales de la HAP asociada a enfermedad del colágeno (HAP-ETC) frente al resto de subtipos (HAP no ETC)

	HAP-ETC	HAP no ETC	Significación
• N (%)	23 (41,8)	32 (58,2)	-
• Edad	58 ± 16,63	58 ± 14,67	0,345
• Sexo mujeres (%)	18 (78,3)	16 (50)	-
• Evaluación riesgo: bajo/intermedio/alto	9/12/2	9/22/1	-
• Evaluación riesgo cuantitativo	1,77 ± 0,43	1,85 ± 0,38	0,158
• Tiempo hasta diagnóstico (m)	8,39 ± 8,36	17,16 ± 16,47	0,024
• Comorbilidad respiratoria	5 (21,7)	6 (18,7)	-
• EVOP (%)	3 (13)	0	-
• DLCOc (%)	48,2 ± 18,48	60,07 ± 17,77	0,011
• KCO (%)	66,83 ± 18,6	74,65 ± 19,11	0,362
• TM6M (metros)	358,65 ± 124,7	333,44 ± 110,63	0,404
• NT-proBNP (pg/ml)	3112,78 ± 9850,45	1128,56 ± 1222,07	0,366
• Área AD (cm2)	23,16 ± 6,42	22,37 ± 4,64	0,843
• Derrame pericárdico (%)	7 (30,4)	3 (9,4)	-
• PADm (mmHg)	9,87 ± 4,14	11,09 ± 4,86	0,267
• IC (L/min/m2)	2,44 ± 0,57	2,26 ± 0,8	0,224
• SvO2 (%)	66,19 ± 8,21	63,55 ± 7,46	0,118
• Comorbilidades <ul style="list-style-type: none"> ○ HTA (%) ○ DM (%) ○ Dislipemia (%) ○ FA (%) ○ Hipertensión portal (%) 	7(30,4) 0 5 (21,7) 4 (17,4) 1 (4,3)	14 (43,8) 4 (12,5) 6 (18,8) 2 (6,3) 1 (3,1)	-
• Terapia de soporte <ul style="list-style-type: none"> ○ Anticoagulantes (%) ○ Diuréticos (%) ○ Oxigenoterapia (%) ○ Digoxina (%) 	15 (65,2) 12 (52,2) 4 (17,4) 0	17 (53,1) 16 (50) 7 (21,9) 6 (18,8)	-
• Tratamiento <ul style="list-style-type: none"> ○ AREs (%) ○ IPD5 (%) ○ Riociguat (%) ○ Prost. sistémicos (%) ○ Prost. inhalados (%) ○ Doble terapia (%) ○ Triple terapia (%) 	8 (34,7) 6 (26,1) 1 (4,3) 1 (4,3) 2 (8,7) 7 (30,4) 1 (4,3)	11 (34,3) 12 (37,5) 0 1 (3,1) 0 9 (28,1) 0	-

Abreviaturas con significado similar a tabla previa.

Como ya se ha comentado, la aplicación del algoritmo DETECT y el seguimiento estrecho de los pacientes con colagenosis queda patente por el menor tiempo hasta el diagnóstico que se diferencia significativamente con respecto a la HAP no ETC. Los pacientes con conectivopatía se presentan al diagnóstico con una peor DLCOc que el resto de subtipos de HAP no ETC (tabla 21). No se encontraron diferencias significativas en el resto de parámetros analizados para la estratificación del riesgo.

11.3.2. EVALUACIÓN EN EL SEGUIMIENTO

Cuando analizamos la evolución de los pacientes con HAP asociada al colágeno frente al resto de formas de HAP nos encontramos que, en el seguimiento, persisten en situación de riesgo intermedio/alto 11 pacientes (47,8%) con HAP-ETC frente a 16 (50%) con HAP no ETC (tabla 22).

Respecto a la mortalidad, 8 pacientes fueron éxitus, la mayor parte de ellos HAP-ETC, 1 cardiopatía congénita, 1 HAP-VIH y 1 HAPI. 3 mujeres y 5 hombres, con edad media al diagnóstico de $55 \pm 14,99$ años. En el caso del paciente de HAP-VIH, la muerte no fue directamente relacionada con la HAP si no con infección oportunista por *Mycobacterium avium* intracelular, tras abandono del tratamiento antirretroviral y vasodilatador pulmonar.

En cuanto a los pacientes con HAP-ETC, en 4 casos (1 con EMTC, 2 con ES y 1 con SAHS) presentaban comorbilidad respiratoria: enfermedad pulmonar parenquimatosa difusa (EPPD), siendo difícil establecer la contribución de la neumopatía y de la enfermedad vascular pulmonar al fallecimiento. El otro caso

(HAP asociada a LES) falleció por enfermedad hepática avanzada. El paciente con HAP-CC al igual que el paciente con HAPI fueron éxitus por HAP avanzada.

Tabla 22. Características de los pacientes en el seguimiento con HAP-ETC frente a HAP no ETC.

	HAP-ETC N - %	HAP no ETC N - %
• Riesgo seguimiento: Bajo/intermedio/alto	12/10/1	16/13/3
• Tratamiento		
○ AREs	3 - 13	6 - 18,8
○ IPD5	1 - 4,3	4 - 12,5
○ Riociguat	1 - 4,3	0
○ Prostanoides sistémicos	6 - 26,1	
○ Prostanoides inhalados	2 - 8,7	
○ Doble terapia	11 - 47,8	10 - 31,3
○ Triple terapia	7 - 30,4	12 - 37,5
• Empeoramiento CF	10 - 43,5	11 - 34,4
• Necesidad nuevos tratamientos	16 - 69,6	22 - 68,8
• Necesidad de prostanoides	7 - 30,4	13 - 40,6
• Ingresos por HAP	8 - 34,8	9 - 28,1
• Derivación a trasplante/septostomía	3 - 13	4 - 12,5
• Trasplante bipulmonar	0	1 - 3,1
• Éxitus	5 - 21,7	3 - 9,4

En la **figura 18** se representa la evolución diferencial de los pacientes en cuanto a la estratificación del riesgo en el seguimiento (porcentaje) en función del grupo de riesgo basal: HAP asociada a conectivopatía y HAP no asociada a conectivopatía. Los datos en números absolutos se recogen en la **tabla 23**.

Figura 18. Estratificación del riesgo en el seguimiento según grupo de riesgo basal.

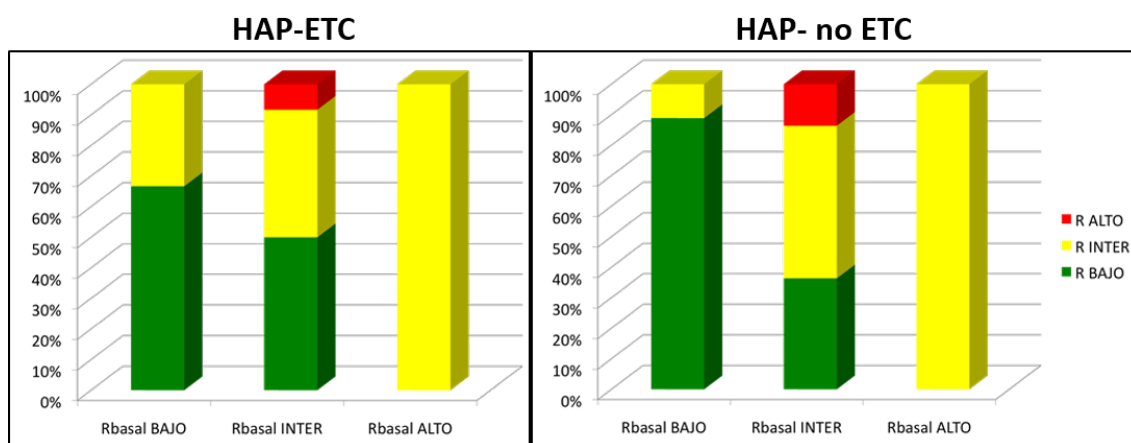


Tabla 23. Evolución del riesgo en HAP-ETC y HAP no ETC.

	HAP-ETC			HAP no ETC		
	Riesgo basal bajo N - %	Riesgo basal intermedio N - %	Riesgo basal alto N - %	Riesgo basal bajo N - %	Riesgo basal intermedio N - %	Riesgo basal alto N - %
Riesgo evolución:						
• Bajo	6 - 66,7	6 - 50	0	8 - 88,9	8 - 36,4	0
• Intermedio	3 - 33,3	5 - 41,7	2 - 100	1 - 11,1	11 - 50	1 - 100
• Alto	0	1 - 8,3	0	0	3 - 13,6	0

Así pues, los pacientes con enfermedad del colágeno, en situación de riesgo basal bajo, presentan ligeramente una mayor tendencia a evolucionar a riesgo intermedio en el seguimiento, en comparación con el resto de formas de HAP. Sin embargo, los pacientes con conectivopatía y riesgo basal intermedio presentan una evolución, en cifras absolutas, ligeramente mejor que los pacientes sin enfermedad del colágeno. No obstante, el porcentaje de pacientes que empeoran o mantienen una situación subóptima es alto en ambos casos.

11.3.3. EVALUACIÓN EN EL SEGUIMIENTO DE LA HAP EVOP-LIKE

3 pacientes presentaban diagnóstico de sospecha de EVOP (enfermedad venooclusiva pulmonar) por datos clínicos, funcionales y radiológicos: 1 mujer y 2 hombres, con edad media de $58 \pm 3,05$ años. 2 pacientes presentaban ESD y 1 ESL. Todos ellos presentaban $DLCOc < 45\%$, con los 3 hallazgos característicos de esta variante^(6, 59) en el TAC de tórax presentes en todos.

Uno de los casos debutó con claros signos radiológicos de EVOP en la radiografía simple de tórax, tolerando doble tratamiento combinado oral de inicio. Posteriormente empeoró, presentando nuevamente datos de EVOP, por lo que se añadió iloprost inhalado, consiguiendo la estabilización durante 4 años; posteriormente precisó sustitución de iloprost por epoprostenol en perfusión continua endovenosa.

Lamentablemente, ninguno de estos casos ha podido ser incluido en lista activa de trasplante bipulmonar, fundamentalmente por edad límite.

Como se refleja en la **tabla 24**, los 3 pacientes debutan con la mayor parte de los parámetros en situación de alto riesgo.

Tabla 24. Características basales de los pacientes con HAP EVOP-like.

	Edad (a)	CF	NT-proBNP (pg/ml)	TM6M (m)	DLCOc (%)	Área AD (cm ²)	DP	PADm (mmHg)	IC (l/min/m ²)	SvO ₂ (%)
1	59	III	47650	220	33	21	Si	19	2,07	47
2	61	III	2391	210	35	28	Si	14	1,79	55
3	55	III	2567	390	64	28	Si	16	1,71	58

Riesgo ■ Bajo ■ Intermedio ■ Alto

11.4. RESULTADOS DEL ESTUDIO DE LAS VARIABLES DE CARDIORRESONANCIA MAGNÉTICA (CRM) EN LA EVALUACIÓN DEL RIESGO

11.4.1. EVALUACIÓN BASAL

Se obtuvieron datos de evaluación basal por CRM en los 55 pacientes.

Se establecieron 2 grupos de parámetros, según su puntuación de riesgo, bajo e intermedio/alto, y se compararon las medias. Encontramos diferencias significativas en el índice cardiaco, la pulsatilidad de la arteria pulmonar, el volumen telediastólico del VI e índice cardiaco del VI (tabla 25).

Como se puede apreciar, hay una tendencia, sin alcanzar el nivel de significación estadística, a una peor situación del VD valorado morfológicamente por CRM. De esta forma, los pacientes con una situación basal de riesgo intermedio-alto tienen ventrículos más dilatados e hipertróficos.

11.4.2. EVALUACIÓN EN EL SEGUIMIENTO.

Planteamos un primer modelo multivariante para todos los pacientes introduciendo las variables que razonablemente, desde el punto de vista médico-clínico y referenciadas en las publicaciones sobre cardiorresonancia magnética y HAP, se pueden asociar a la modificación de la estratificación del riesgo basal, bien mejorando el grupo de riesgo inicial (28 individuos) o bien, sin modificarlo o agravándolo (27 individuos).

Tabla 25. Comparación de parámetros de CRM según estratificación del riesgo basal

Parámetro	Riesgo bajo	Riesgo intermedio/alto	Significación
• Vol. TD VD (mL)	163,44 ± 38,49	194,84 ± 70,52	0,147
• Vol.TD VD index (mL/m2)	96,21 ± 20,26	115,13 ± 30,42	0,059
• Vol. latido VD (mL)	80,71 ± 17,13	94,83 ± 54,88	0,389
• Vol. latido VD index (mL/m2)	51,06 ± 14,46	53,91 ± 24,12	0,734
• Masa VD (g)	107,33 ± 70,75	337 ± 631,85	0,311
• Masa VD index (g/m2)	62,5 ± 43,51	66,75 ± 22,8	0,834
• Relación masa/vol VD	0,82 ± 0,15	0,94 ± 0,38	0,508
• Relación masa VD/VI	0,92 ± 0,31	1,33 ± 0,57	0,137
• FEVD (%)	50,07 ± 10,01	42,56 ± 14,81	0,105
• Área AD (mL)	21,62 ± 6,3	26,91 ± 10,16	0,123
• Qp/Qs	1,06 ± 0,15	0,96 ± 0,18	0,131
• IC (L/min/m2)	3,37 ± 0,9	2,31 ± 1,05	0,044
• Pulsatilidad AP (%)	24,63 ± 11,7	15,14 ± 9,03	0,029
• Tamaño AP (mm)	32,06 ± 8,48	34,88 ± 8,54	0,399
• Velocidad AP (cm/s)	7,92 ± 4,39	7,41 ± 2,02	0,705
• Vol. TD VI (mL)	129,61 ± 47,28	109,05 ± 41,56	0,033
• Vol. TD VI index (mL/m2)	82,11 ± 25,89	63,31 ± 16,33	0,061
• Vol. latido VI (mL)	84 ± 20,65	71,8 ± 24,28	0,174
• Vol, latido VI index (mL/m2)	50,14 ± 13,62	45,39 ± 19,98	0,509
• FEVI (%)	64,93 ± 6,27	61,79 ± 6	0,187
• IC VI (L/min/m2)	4,13 ± 1,2	2,93 ± 0,88	0,023

Vol.: volumen; TD: telediastólico; VD: ventrículo derecho; index: indexado; VI: ventrículo izquierdo; FE: fracción de eyección; QP: gasto pulmonar; Qs: gasto sistémico; IC: índice cardiaco; AP: arteria pulmonar.

Una vez conocidas qué variables eran capaces de discriminar entre los dos grupos propuestos, pretendemos establecer la interacción y valorar la posible confusión entre diversas variables independientes con la variable dependiente dicotómica [0= mejora riesgo y 1 = no mejora o empeora riesgo], utilizando la regresión logística y ver cómo actúan en conjunto y la fuerza con la que se asocian.

Por tanto, realizamos un análisis multivariante mediante la regresión logística binaria condicional hacia delante y calculamos un modelo para descartar sesgos y factores de confusión. Cuanto mas se acerque a cero el logaritmo de la razón de máxima verosimilitud, más poder explicativo o de predicción tiene. Mejor si de un paso a otro hay gran diferencia.

VARIABLES INTRODUCIDAS: volumen telediastólico VD, volumen telediastólico VD indexado, Volumen/latido VD, Volumen/latido VD indexado, masa VD, masa VD indexada, relación masa VD/volumen VD, fracción de eyección VD, fracción de eyección VD 35 (> ó ≤ 35%), área aurícula derecha, Qp/Qs, índice cardiaco del VD, SIV, pulsatilidad arteria pulmonar, pulsatilidad de la arteria pulmonar 14 (> ó ≤ 14%), tamaño arteria pulmonar, volumen telediastólico VI, volumen telediastólico VI indexado, Volumen/latido VI, Volumen/latido VI indexado, fracción de eyección VI, índice cardiaco del VI, realce tardío (tipos), Score realce tardío, hipertrabeculación del VD y derrame pericárdico.

En la **tabla 26** se presenta el coeficiente estimado (B), su error estándar (E.T.) y su significación estadística con la prueba de Wald, que es un estadístico que sigue una ley Chi cuadrado con 1 grado de libertad, y la estimación de la OR (Exp(B)).

Tabla 26. Primer bloque de regresión logística con la variable constante. Variables de CRM en la ecuación.

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 0 Constante	-,036	,270	,018	1	,893	,964

El modelo se colapsó en el 3º paso (tabla 27) y la fracción de eyección VD, junto al índice cardiaco del VI y la pulsatilidad de la artería pulmonar, que ya tuvieron significación en la comparación de medias, son las variables que dejará en la ecuación, sus coeficientes de regresión con sus correspondientes errores estándar, el valor del estadístico de Wald para evaluar la hipótesis nula ($\beta=0$), la significación estadística asociada y el valor de la OR ($\exp(B)$).

Tabla 27. Función logística del modelo de riesgo y parámetros de CRM.

		B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 1 ^a	FEVD_35(1)	2,985	,742	16,175	1	,000	19,792
	Constante	-1,139	,406	7,869	1	,005	,320
Paso 2 ^b	FEVD_35(1)	3,906	1,116	12,249	1	,000	49,686
	Indice_cardiaco_VI	2,240	,726	9,504	1	,002	,106
	Constante	5,418	2,118	6,545	1	,011	225,532
Paso 3 ^c	FEVD_35(1)	3,666	1,579	5,393	1	,020	39,104
	Pulsatilidad_14(1)	5,972	2,410	6,139	1	,013	392,221
	Indice_cardiaco_VI	4,805	2,176	4,878	1	,027	,008
	Constante	11,034	5,886	3,513	1	,061	61915,646

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: FEVD_35.

b. Variable(s) introducida(s) en el paso 2: Indice_cardiaco_VI.

c. Variable(s) introducida(s) en el paso 3: Pulsatilidad_14.

d. Se ha detenido un procedimiento por pasos ya que al eliminar la variable menos significativa se obtuvo un modelo previamente ajustado.

Así, la mejoría en la estratificación del riesgo en el seguimiento de los pacientes con HP tratados, se asocia a la presencia en la evaluación basal de una FEVD > 35%, una pulsatilidad de la AP >14% y mayor índice cardiaco del ventrículo izquierdo.

La pulsatilidad de la arteria pulmonar, con el punto de corte en el 14%, es la variable que tiene mayor peso en el modelo (mayor OR o exponencial β).

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

12. DEMOGRAFÍA Y COMORBILIDADES

Se ha realizado un seguimiento a una cohorte de pacientes con diagnóstico de HAP con el objeto de evaluar los parámetros con valor pronóstico a nivel basal y en el seguimiento.

La evaluación del riesgo en pacientes con HAP ha suscitado mucho interés en los últimos años y se han hecho diferentes propuestas,^(16, 56, 60) con mayor o menor grado de aceptación, para conseguir una correcta estratificación pronóstica que guíe de forma racional las decisiones terapéuticas. De esta forma, se han identificado numerosos predictores de supervivencia: sexo, edad, etiología de la HP, CF, distancia recorrida en el TM6M, DLCO, niveles séricos de NT-proBNP y otras variables hemodinámicas.⁽⁶¹⁾

Nuestro trabajo se centra en una cohorte de 55 pacientes, de edad media $58,78 \pm 15,9$ años, con predominio de mujeres (61,8%), siendo conocido que el sexo femenino se asocia a mejor pronóstico, lo que refleja una situación similar a la comunicada en recientes estudios.⁽⁶¹⁾ A partir de los registros de pacientes, hemos podido obtener datos que demuestran un claro cambio de fenotipo de los pacientes con HAP, con una tendencia a tratarse de individuos de mayor edad y con una mayor prevalencia de ciertas comorbilidades. Existen diferencias entre registros, en cuanto a predominio del sexo femenino, que puede no darse en pacientes de edad avanzada. Los datos también sugieren una tendencia a una mejor supervivencia.⁽⁶²⁾ Una mayor concienciación sobre la enfermedad, que en

la era inicial se asociaba fundamentalmente a la forma idiopática en mujeres jóvenes, y la disponibilidad de tratamientos eficaces, puede haber propiciado este cambio, más que una modificación del patrón de la enfermedad. Esto explica el hallazgo, en nuestra serie, de comorbilidades tales como el SAHS, la HTA o la diabetes mellitus, propias de pacientes de mayor edad que la reportada en los primeros estudios epidemiológicos.⁽⁶³⁾ La importancia de las comorbilidades ha sido analizada en trabajos recientes, demostrando un impacto negativo sobre la distancia recorrida en el TM6M para la EPOC, HTA, obesidad y DM; una peor CF para EPOC y DM; y un mayor riesgo de mortalidad para la obesidad y la EPOC.⁽⁶⁴⁾ Este hecho no debe conducirnos a pensar en que se hayan clasificado como HAP pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada (HP postcapilar), ya que los factores de riesgo para HP de grupo 2 han sido minuciosamente valorados y todos los casos han sido caracterizados hemodinámicamente al diagnóstico y en el seguimiento.

En cuanto a la subclasificación de la HAP, hay un claro predominio de formas idiopáticas y asociadas a conectivopatía. Este hecho puede explicarse por la aplicación sistemática del programa de cribado de HAP en pacientes con esclerosis sistémica o conectivopatías con rasgos esclerodermiformes en el CAUSA, siguiendo las recomendaciones de las guías europeas y los principios del algoritmo en 2 pasos (variables clínicas y ecocardiográficas, DETECT).⁽⁵⁸⁾

13. ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO

La estratificación del riesgo en este proyecto se ha realizado siguiendo el modelo de los registros sueco y alemán,^(3, 4) que utilizan la metodología del primero para estratificar el riesgo. Ambos seleccionan variables de las propuestas en las guías

europeas y las puntúan del 1 al 3 según la puntuación de la variable se sitúe en nivel de riesgo bajo: 1, intermedio: 2 o alto: 3. Finalmente establecen una puntuación media para cada paciente y redondean el resultado. Ambos estudios incluyen pacientes incidentes (recién diagnosticados). Del mismo modo que en nuestra serie, la mayor parte de los pacientes se encontraban en una situación basal de riesgo intermedio.

Se demuestra en el análisis de la situación basal de los individuos incluidos en el estudio, que los pacientes con HAP asociada a conectivopatía presentan una situación de riesgo al diagnóstico mejor que otros subtipos de HAP, con un menor número de casos en situación de riesgo intermedio-alto, que atribuimos a la aplicación del programa de cribado. Este hecho reviste especial importancia, pues es conocido el peor pronóstico de estos pacientes con respecto a otras formas del grupo 1.^(11, 65) Pero además, esto supone que, en la evaluación inicial del paciente, hay que tener en cuenta más aspectos que los recogidos en las tablas de riesgo, demostrando también que, a través de determinadas intervenciones, como un programa de screening sistemático, podemos modificar esta tendencia negativa, lo que le otorga una mayor importancia.

Conviene señalar, que nuestra cohorte está constituida fundamentalmente por pacientes incidentes, con un tiempo medio desde el primer síntoma hasta el diagnóstico de $13,49 \pm 14,26$ meses. Es importante tener en cuenta este hecho, puesto que es conocido el peor pronóstico de los pacientes incidentes, como así se demostró en una cohorte del registro francés de HP,⁽⁶⁶⁾ donde los pacientes incidentes tienen peores resultados en términos de supervivencia y, cuanto más sobreviven los prevalentes, más probabilidad tienen de continuar vivos. El perfil de riesgo mejora al final del estudio, pero con un importante

número de pacientes que persisten en situación subóptima de riesgo intermedio, lo que refleja la evolución natural de la HAP.

En el momento de la inclusión de los pacientes en nuestro trabajo, todavía no existía un posicionamiento claro sobre la estrategia de tratamiento “*up – front*” o combinación doble de inicio, basada en los resultados de un ensayo clínico con ambrisentan + tadalafilo,⁽⁵³⁾ donde se demostró una reducción estadísticamente significativa de los eventos de deterioro clínico con el tratamiento doble de entrada vs las monoterapias agrupadas.

Pese a ello, la estrategia “*up – front*” ha sido ampliamente utilizada en el programa de HP del CAUSA: 17 pacientes inician tratamiento con combinación doble o triple. En el resto, se ha optado por una estrategia de combinación secuencial rápida, propiciada por el desarrollo de un plan de atención a estos pacientes con 3 consultas monográficas con periodicidad semanal que, sumado a la accesibilidad a las pruebas diagnósticas, ha facilitado una monitorización estrecha que permite la toma precoz de decisiones terapéuticas. Atribuimos a este hecho la consecución del objetivo “riesgo bajo” en 28 de los 55 pacientes en el seguimiento.

La importancia de alcanzar el objetivo “bajo riesgo” en el seguimiento, ha quedado revelada en el trabajo de Hoeper *et al.* y Kylhammar *et al.*,^(3, 4) demostrando una mayor supervivencia tanto para los pacientes que presentan esta situación al diagnóstico y la mantienen, como para los que la alcanzan con el tratamiento. Por el contrario, la supervivencia es menor tanto para los que debutan en riesgo intermedio-alto y persisten en esta situación, como para los que empeoran.

13.1. RIESGO INTERMEDIO

Mención aparte merecen los pacientes que debutan en situación de riesgo intermedio, en lo que podríamos denominar zona “gris” o de incertidumbre, a la vista de los resultados de este grupo en la evolución. De los 34 pacientes que debutan en esta situación, 16 la mantienen y 4 la empeoran, a pesar de los esfuerzos terapéuticos. En términos de eventos de deterioro clínico, también se desmarcan respecto a los pacientes que debutan en situación de riesgo bajo e, incluso, con respecto a los que debutan en alto riesgo. Esto se traduce en un mayor número de hospitalizaciones por HAP, derivaciones a trasplante, necesidad de añadir nuevos tratamientos, incluyendo análogos de la prostaciclina, y de fallecimientos. Como ya hemos visto con anterioridad, acorde a los resultados de los registros sueco y alemán, permanecer en esta situación de riesgo intermedio tiene unos resultados en términos de supervivencia casi igual de desfavorables que hacerlo en riesgo alto. Por esta razón, se deben maximizar los esfuerzos terapéuticos en los pacientes que mantienen criterios de riesgo intermedio, especialmente si coexisten con alguno de riesgo alto.

Para la identificación de estos pacientes de una forma más sencilla el grupo de Giessen, en Alemania,⁽⁶⁶⁾ propone una estratificación basada en el TM6M y la ratio TAPSE/PsP (acoplamiento ventrículo-arterial) utilizando para el primero el punto de corte < 165 m, alto riesgo de las guías europeas⁽²⁾ y el *Youden's index* ($< 0,24$ mm/mmHg) para el segundo.⁽⁶⁷⁾ Clasificaban a los pacientes como de riesgo intermedio-alto si cualquiera de los 2 estaba por debajo de los puntos de corte mencionados y como riesgo intermedio-bajo en caso contrario. Esta subclasificación permitía identificar, entre los pacientes de riesgo intermedio, un

subgrupo (aproximadamente 1/3) de mejor pronóstico con similares tasas de supervivencia que los pacientes de riesgo bajo. Asimismo, con esta sencilla aproximación no invasiva, se podría detectar precozmente a aquellos pacientes de riesgo intermedio que precisan escalonamiento terapéutico de forma más urgente: los de riesgo intermedio-alto.

Con nuestro sistema de estratificación multidimensional, al separar los pacientes que mejoran con el tratamiento desde la situación de riesgo intermedio a riesgo bajo, de los que mantienen la situación o la empeoran a riesgo alto, encontramos diferencias significativas entre ambos grupos en ejercicio (TM6M) y hemodinámica (PADm y SvO₂), pero no en los parámetros ecocardiográficos. No obstante, en este trabajo, sólo se han analizado los parámetros ecocardiográficos recomendados en las guías europeas: presencia de derrame pericárdico y área de AD en cm².

El hecho de que los pacientes que debutan en situación de alto riesgo mejoren, a pesar de mantener una situación subóptima, puede atribuirse al manejo inicial más agresivo mediante uso de análogos de la prostaciclina por vía parenteral. Es muy ilustrativo del beneficio de un manejo más agresivo desde el inicio, en pacientes que debutan en una situación de riesgo alto, el trabajo piloto del grupo francés **Error! Marcador no definido.** donde se seleccionaron 19 pacientes con HAP idiopática, hereditaria o asociada a fármacos/toxinas en CF III o IV, con disfunción hemodinámica grave definida por: IC < 2 L/min/m² y/o PADm > 20 mmHg, y/o RVP ≥ 1000 din·s·cm⁻⁵. Todos recibieron combinación triple de inicio con bosentan, sildenafil y epoprostenol en perfusión e.v. continua. Se observaron diferencias significativas a los 4 meses y, al final del periodo de seguimiento (32 ± 19 meses), en ejercicio (TM6M) y hemodinámica (PADm, IC y

RVP). Pero lo más llamativo fue la supervivencia del 100% a los 3 años (1 paciente tuvo que recibir trasplante bipulmonar).

14. UTILIDAD DE LA RESONANCIA CARDIACA

Como es bien sabido, la cardio-resonancia tiene utilidad en el diagnóstico etiológico de la HP, especialmente cuando interesa descartar cardiopatía congénita con *shunt* intra o extracardíaco (Qp/Qs). Pero, además, proporciona una herramienta de primer orden en el seguimiento de los pacientes con HAP, mediante la evaluación más precisa posible de la morfología, masa y función del VD, no dependiendo de la calidad de ventana ultrasónica torácica, como ocurre con ecocardiografía en la que se utilizan parámetros subrogados de tamaño y función, al no poderse medir por la compleja anatomía del VD.

Se han identificado varios parámetros de estructura y función biventricular (volumen del VD aumentado y volumen del VI disminuido, FEVD, GC), con valor pronóstico y se ha demostrado su utilidad en el seguimiento a largo plazo, al detectar disfunción ventricular derecha antes de la aparición de síntomas.^(22, 23)

En el seguimiento de nuestros pacientes con HAP utilizamos los parámetros de volumen y masa ventricular según las referencias para sexo y edad de la última revisión de Kawel-Boehm *et al.*⁽²⁴⁾ comentado en el apartado de diagnóstico.

En este estudio se encuentra una asociación con la estratificación del riesgo, estadísticamente significativa, para el índice cardiaco, la pulsatilidad de la arteria pulmonar, el volumen telediastólico y el índice cardiaco ventrículo izquierdo. Estos parámetros son un reflejo del impacto de la enfermedad vascular pulmonar

sobre el VD y se alteran como consecuencia de la progresión de la misma, por lo que resulta lógico haber encontrado esta asociación.

En las guías europeas de 2015⁽²⁾ se resalta la importancia de contar con un experto en imagen cardíaca y, por primera vez, aparece la RMC como potencial técnica de evaluación pronóstica. Además, se deja abierta explícitamente la posibilidad de no realizar monitorización invasiva mediante cateterismo cardíaco sistemático si el resto de los parámetros están en niveles de riesgo bajo-intermedio. En nuestra experiencia, la RMC se ha constituido como un elemento esencial en la caracterización inicial de la HP y en la monitorización de la respuesta al tratamiento de la HAP.

Durante el proceso de redacción de este trabajo, se han publicado, con cierta demora por la situación provocada por la pandemia por SARS-CoV-2, las nuevas guías europeas⁽⁶⁸⁾ a partir de último simposio mundial de HP de Niza en 2018. En esta edición se sigue apostando por la inclusión de la RMC como herramienta para el seguimiento de los pacientes con HAP y establecen como parámetros con valor pronóstico: fracción de eyección del VD, volumen latido indexado y el volumen telesistólico del VD indexado. A simple vista, no son exactamente los mismos parámetros que hemos obtenido en este estudio, salvo la coincidencia en la asociación del riesgo con una FEVD < 35%. No obstante, desde un punto de vista fisiopatológico existe una similitud en la asociación del riesgo con parámetros de función sistólica (volumen latido indexado, IC VI) y de interdependencia ventricular (Vol. TS VD index, Vol. TD VI). Sin embargo, no se hace referencia en las nuevas guías a parámetros que valoran el incremento de la postcarga dinámica del VD: pulsatilidad de la AP. En nuestro trabajo, el análisis multivariante sí concluyó que la pulsatilidad de la AP disminuida, como reflejo de

la pérdida de distensibilidad de la AP, tiene un valor pronóstico cuando se utiliza un punto de corte del 14%. Esto se integra con los resultados de una investigación⁽⁶⁹⁾ que analizó la distensibilidad de la AP medida por CRM y donde se encontró una correlación lineal significativa e inversamente proporcional entre la PAPm, la RVP medidas en el cateterismo cardiaco derecho y la distensibilidad de la arteria pulmonar. Además, la autora observó diferencias importantes en la distensibilidad pulmonar en pacientes con HAP respecto a individuos sanos.

Con el modelo de análisis multivariante que hemos utilizado, basado en la capacidad de los parámetros analizados para discriminar entre los pacientes que mejoran su situación de riesgo frente a los que la mantienen o empeoran, se ha podido demostrar el valor pronóstico de la CRM en la evaluación de los pacientes con HAP. El valor de la CRM en el seguimiento se ha puesto de relieve en varios estudios, demostrando incluso correlación con los datos hemodinámicos en un estudio a 1 año en el que se utilizó el evento mortalidad o necesidad de trasplante en menos de 5 años tras el diagnóstico para clasificar a los pacientes como de riesgo alto.⁽⁷⁰⁾

También se ha visto cómo los volúmenes del VD y la FEVD obtenidos en CRM, se deterioran en pacientes estables, anticipándose al deterioro clínico y a la mortalidad, lo que permite utilizar esta aproximación no invasiva como un método alternativo a la hemodinámica para guiar las decisiones terapéuticas.⁽⁷¹⁾

15. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

- A pesar de su carácter prospectivo, los datos refejados en este estudio se han manejado desde un punto de vista descriptivo. Se ha seguido a los pacientes, según práctica clínica habitual, aunque esto no ha sido obstáculo para obtener datos de todas las variables incluidas en el estudio para la estratificación del riesgo.
- El tiempo de seguimiento ha sido suficiente para observar eventos de deterioro clínico, aunque el tamaño muestral no permite establecer conclusiones contundentes en términos de mortalidad. Las nuevas oportunidades que aportarán los nuevos tratamientos para la enfermedad y las estrategias de combinación de los mismos, hacen necesarias muestras mayores y tiempos de observación más prolongados para poder ofrecer datos de supervivencia.
- El estudio incluye un reducido número de pacientes en situación de riesgo basal alto con los criterios aplicados, lo que limita la interpretación de los resultados. Es posible que utilizando otro método para la estratificación de los pacientes incluidos en el estudio, parte de los pacientes clasificados como de riesgo intermedio, lo hubieran sido como riesgo alto.
- El sistema de estratificación del riesgo utilizado en este estudio tiene las ventajas mencionadas anteriormente por incluir, al menos, un parámetro de cada categoría, pero es difícil de aplicar en la práctica clínica rutinaria.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

- 1- Asistimos en la última década a un cambio de paradigma en la historia natural de la HAP, propiciado por un mayor conocimiento de la enfermedad y por la aparición de nuevos fármacos y dianas terapéuticas, que son empleados con diferentes estrategias de combinación para la consecución del objetivo “riesgo bajo”. De esta forma, los pacientes son cada vez mayores, con más comorbilidades y presentan mejores tasas de supervivencia.
- 2- En este trabajo, se ha podido demostrar una asociación entre la estratificación del riesgo y determinadas variables clínicas de morbimortalidad que traducen los resultados terapéuticos, lo que apoya su aplicación al diagnóstico y en el seguimiento de los pacientes con HAP.
- 3- La valoración morfológica y funcional del VD por resonancia cardiaca se sitúa como un método de imagen avanzado con utilidad pronóstica, que permite guiar las acciones terapéuticas, a través de varios parámetros (FEVD, IC VI, Vol. TD VI, pulsatilidad de AP) que, como se ha podido comprobar en este estudio, presentan una asociación con la estratificación del riesgo basal y con la evolución de la enfermedad. Es por ello que creemos que, en función de la accesibilidad a la prueba, debería incluirse como una herramienta rutinaria en la monitorización de la respuesta al tratamiento para la HAP.

- 4- Los pacientes en situación basal de riesgo intermedio son los que presentan una evolución más incierta, por lo que deberían monitorizarse de forma más estrecha. En este contexto, la RMC puede ser de gran utilidad para anticiparse al deterioro clínico identificando datos morfológicos y funcionales de progresión de la enfermedad, propiciando un manejo más agresivo.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Galiè N, Corris PA, Frost A, Girgis RE, Granton J, Jing ZC, et al. Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25 Suppl):D60-72.
2. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016;37(1):67-119.
3. Hoepfer MM, Kramer T, Pan Z, Eichstaedt CA, Spiesshoefer J, Benjamin N, et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. *Eur Respir J*. 2017;50(2).
4. Kylhammar D, Kjellström B, Hjalmarsson C, Jansson K, Nisell M, Söderberg S, et al. A comprehensive risk stratification at early follow-up determines prognosis in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(47):4175-81.
5. Boucly A, Weatherald J, Savale L, Jaïs X, Cottin V, Prevot G, et al. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2017;50(2).

6. Montani D, Achouh L, Dorfmüller P, Le Pavec J, Sztrymf B, Tchérakian C, et al. Pulmonary veno-occlusive disease: clinical, functional, radiologic, and hemodynamic characteristics and outcome of 24 cases confirmed by histology. *Medicine (Baltimore)*. 2008;87(4):220-33.
7. Best DH, Sumner KL, Austin ED, Chung WK, Brown LM, Borczuk AC, et al. EIF2AK4 mutations in pulmonary capillary hemangiomatosis. *Chest*. 2014;145(2):231-6.
8. Escribano-Subias P, Blanco I, López-Meseguer M, Lopez-Guarch CJ, Roman A, Morales P, et al. Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry. *Eur Respir J*. 2012;40(3):596-603.
9. Barberà JA, Román A, Gómez-Sánchez M, Blanco I, Otero R, López-Reyes R, et al. Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension: Summary of Recommendations. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*. 2018;54(4):205-15.
10. Machado RD, Eickelberg O, Elliott CG, Geraci MW, Hanaoka M, Loyd JE, et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(1 Suppl):S32-S42.
11. Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA, Davies C, Hill C, Wild JM, et al. ASPIRE registry: assessing the Spectrum of Pulmonary hypertension Identified at a REferral centre. *Eur Respir J*. 2012;39(4):945-55.
12. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(7):940-4.
13. Lefèvre G, Dauchet L, Hachulla E, Montani D, Sobanski V, Lambert M, et al. Survival and prognostic factors in systemic sclerosis-associated

pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 2013;65(9):2412-23.

14. Ngian GS, Stevens W, Prior D, Gabbay E, Roddy J, Tran A, et al. Predictors of mortality in connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: a cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(5):R213.
15. Chung L, Domsic RT, Lingala B, Alkassab F, Bolster M, Csuka ME, et al. Survival and predictors of mortality in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension: outcomes from the pulmonary hypertension assessment and recognition of outcomes in scleroderma registry. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014;66(3):489-95.
16. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, Frantz RP, Foreman AJ, Coffey CS, 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(2):164-72.
17. Mathai SC, Hummers LK, Champion HC, Wigley FM, Zaiman A, Hassoun PM, et al. Survival in pulmonary hypertension associated with the scleroderma spectrum of diseases: impact of interstitial lung disease. *Arthritis Rheum.* 2009;60(2):569-77.
18. Condliffe R, Kiely DG, Peacock AJ, Corris PA, Gibbs JS, Vrapai F, et al. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179(2):151-7.

19. Pietra GG, Edwards WD, Kay JM, Rich S, Kernis J, Schloo B, et al. Histopathology of primary pulmonary hypertension. A qualitative and quantitative study of pulmonary blood vessels from 58 patients in the National Heart, Lung, and Blood Institute, Primary Pulmonary Hypertension Registry. *Circulation*. 1989;80(5):1198-206.
20. Qian J, Wang Y, Huang C, Yang X, Zhao J, Wang Q, et al. Survival and prognostic factors of systemic lupus erythematosus-associated pulmonary arterial hypertension: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2016;15(3):250-7.
21. Meng JJ, Zhang LJ, Wang Q, Fang W, Dai HJ, Yan J, et al. [A comparison of ventilation/perfusion single photon emission CT and CT pulmonary angiography for diagnosis of pulmonary embolism]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2013;36(3):177-81.
22. van Wolferen SA, Marcus JT, Boonstra A, Marques KM, Bronzwaer JG, Spreeuwenberg MD, et al. Prognostic value of right ventricular mass, volume, and function in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2007;28(10):1250-7.
23. Swift AJ, Rajaram S, Campbell MJ, Hurdman J, Thomas S, Capener D, et al. Prognostic value of cardiovascular magnetic resonance imaging measurements corrected for age and sex in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014;7(1):100-6.
24. Kawel-Boehm N, Maceira A, Valsangiacomo-Buechel ER, Vogel-Claussen J, Turkbey EB, Williams R, et al. Normal values for

cardiovascular magnetic resonance in adults and children. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2015;17(1):29.

25. Subias PE, Hypertension SWGfEEGfDaToP, Hypertension ERfEEGfDaToP, Committee SG. Comments on the 2015 ESC/ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016;69(2):102-8.
26. Humbert M, Lau EM, Montani D, Jaïs X, Sitbon O, Simonneau G. Advances in therapeutic interventions for patients with pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2014;130(24):2189-208.
27. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1992;327(2):76-81.
28. Galiè N, Ussia G, Passarelli P, Parlangeli R, Branzi A, Magnani B. Role of pharmacologic tests in the treatment of primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol*. 1995;75(3):55A-62A.
29. Galiè N, Olschewski H, Oudiz RJ, Torres F, Frost A, Ghofrani HA, et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation*. 2008;117(23):3010-9.
30. Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, Channick RN, Galiè N, Boonstra A, et al. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J*. 2004;24(3):353-9.

31. Galiè N, Rubin L, Hoeper M, Jansa P, Al-Hiti H, Meyer G, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371(9630):2093-100.
32. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, Robbins IM, Frost A, Tapson VF, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2001;358(9288):1119-23.
33. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2002;346(12):896-903.
34. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galiè N, Ghofrani HA, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369(9):809-18.
35. Simonneau G, Channick RN, Delcroix M, Galiè N, Ghofrani HA, Jansa P, et al. Incident and prevalent cohorts with pulmonary arterial hypertension: insight from SERAPHIN. *Eur Respir J*. 2015;46(6):1711-20.
36. Ghofrani HA, Voswinckel R, Reichenberger F, Olschewski H, Haredza P, Karadaş B, et al. Differences in hemodynamic and oxygenation responses to three different phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized prospective study. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(7):1488-96.

37. Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2005;353(20):2148-57.
38. Sastry BK, Narasimhan C, Reddy NK, Raju BS. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(7):1149-53.
39. Singh TP, Rohit M, Grover A, Malhotra S, Vijayvergiya R. A randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study to evaluate the efficacy of oral sildenafil therapy in severe pulmonary artery hypertension. *Am Heart J*. 2006;151(4):851.e1-5.
40. Galiè N, Brundage BH, Ghofrani HA, Oudiz RJ, Simonneau G, Safdar Z, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2009;119(22):2894-903.
41. Ghofrani HA, Galiè N, Grimminger F, Grünig E, Humbert M, Jing ZC, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369(4):330-40.
42. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1996;334(5):296-301.
43. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, Brundage BH, Rubin LJ, Wigley FM, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary

- hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2000;132(6):425-34.
44. Rubin LJ, Mendoza J, Hood M, McGoon M, Barst R, Williams WB, et al. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial. *Ann Intern Med.* 1990;112(7):485-91.
 45. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, Garcia G, Hervé P, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(4):780-8.
 46. McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation.* 2002;106(12):1477-82.
 47. Olschewski H, Simonneau G, Galiè N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 2002;347(5):322-9.
 48. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, Naeije R, Rich S, Bourge RC, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(6):800-4.
 49. Tapson VF, Gomberg-Maitland M, McLaughlin VV, Benza RL, Widlitz AC, Krichman A, et al. Safety and efficacy of IV treprostinil for pulmonary

arterial hypertension: a prospective, multicenter, open-label, 12-week trial. *Chest*. 2006;129(3):683-8.

50. Sitbon O, Manes A, Jais X, Pallazini M, Humbert M, Presotto L, et al. Rapid switch from intravenous epoprostenol to intravenous treprostinil in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2007;49(1):1-5.
51. McLaughlin VV, Channick R, Chin K, Frey A, Gaine S, Ghofrani A, et al. EFFECT OF SELEXIPAG ON MORBIDITY/MORTALITY IN PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION: RESULTS OF THE GRIPHON STUDY. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;65(10_Supplement):A1538-A.
52. Galiè N, Palazzini M, Manes A. Pulmonary arterial hypertension: from the kingdom of the near-dead to multiple clinical trial meta-analyses. *Eur Heart J*. 2010;31(17):2080-6.
53. Galiè N, Barberà JA, Frost AE, Ghofrani HA, Hoeper MM, McLaughlin VV, et al. Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*. 2015;373(9):834-44.
54. Sitbon O, Jais X, Savale L, Cottin V, Bergot E, Macari EA, et al. Upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a pilot study. *Eur Respir J*. 2014;43(6):1691-7.
55. Galiè N, Simonneau G. The Fifth World Symposium on Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25 Suppl):D1-3.

56. Galiè N, Channick RN, Frantz RP, Grünig E, Jing ZC, Moiseeva O, et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1).
57. Weatherald J, Sitbon O, Humbert M. Validation of a risk assessment instrument for pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(47):4182-5.
58. Coghlan JG, Denton CP, Grünig E, Bonderman D, Distler O, Khanna D, et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(7):1340-9.
59. Montani D, Price LC, Dorfmueller P, Achouh L, Jaïs X, Yaïci A, et al. Pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J*. 2009;33(1):189-200.
60. Medrek S, Sahay S, Zhao C, Selej M, Frost A. Impact of race on survival in pulmonary arterial hypertension: Results from the REVEAL registry. *J Heart Lung Transplant*. 2020;39(4):321-30.
61. McGoon MD, Benza RL, Escribano-Subias P, Jiang X, Miller DP, Peacock AJ, et al. Pulmonary arterial hypertension: epidemiology and registries. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25 Suppl):D51-9.
62. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation*. 2010;122(2):156-63.

63. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med.* 1987;107(2):216-23.
64. Poms AD, Turner M, Farber HW, Meltzer LA, McGoon MD. Comorbid conditions and outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension: a REVEAL registry analysis. *Chest.* 2013;144(1):169-76.
65. Humbert M, Sitbon O, Yaïci A, Montani D, O'Callaghan DS, Jaïs X, et al. Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2010;36(3):549-55.
66. Tello K, Axmann J, Ghofrani HA, Naeije R, Narcin N, Rieth A, et al. Relevance of the TAPSE/PASP ratio in pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol.* 2018;266:229-35.
67. Yogeswaran A, Richter MJ, Sommer N, Ghofrani HA, Seeger W, Tello K, et al. Advanced risk stratification of intermediate risk group in pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ.* 2020;10(4):2045894020961739.
68. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J.* 2022;43(38):3618-731.
69. Caralt Robira M. Aplicabilidad de la resonancia magnética en la hipertensión pulmonar. (8469003089). Tesis de doctorado, Universitat de Barcelona. Dialnet. <http://hdl.handle.net/10803/2467>.; 2006.
70. van der Bruggen CE, Handoko ML, Bogaard HJ, Marcus JT, Oosterveer FPT, Meijboom LJ, et al. The Value of Hemodynamic Measurements or

Cardiac MRI in the Follow-up of Patients With Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest*. 2021;159(4):1575-85.

71. van de Veerdonk MC, Marcus JT, Westerhof N, de Man FS, Boonstra A, Heymans MW, et al. Signs of right ventricular deterioration in clinically stable patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2015;147(4):1063-71.

