

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

La enfermedad venooclusiva pulmonar en España

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

Carmen Pérez-Olivares Delgado

DIRIGIDA POR

María Pilar Escribano Subías

Juan Francisco Delgado Jiménez

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS MÉDICO-QUIRÚRGICAS



La enfermedad venoclusiva pulmonar en España

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR:

Carmen Pérez - Olivares Delgado

DIRECTORES

María Pilar Escibano Subías, MD, PhD

Juan Francisco Delgado Jiménez, MD, PhD.

Agradecimientos

A mi marido, Álvaro, por su amor y paciencia. Por estar a mi lado y apoyarme en los malos momentos, por creer siempre en mí.

A mis hijos, Eduardo y Carmen, por ser la razón de que todos los días merezcan la pena.

A mis padres y hermanos, porque sin ellos no estaría aquí, por inculcarme los valores que me acompañan durante el ejercicio de mi profesión y me hacen ser mejor persona y médico. A mi hermano Nacho, por enseñarnos a apreciar cada día, y ver que siempre hay motivos para sonreír.

A Pilar, por ser una segunda madre, que nos enseña cada día con paciencia y cariño. Por su esfuerzo y dedicación, que son un ejemplo a seguir. Me siento afortunada por haber aprendido de ella.

A mis compañeros y amigos de la Unidad de Hipertensión Pulmonar, por sus esfuerzos diarios, por hacer que lo difícil parezca fácil. Juntos hacen que todo sea posible.

A los pacientes, porque son la razón de que estemos aquí. Por poner su vida en nuestras manos y confiar en nosotros. Por ser un ejemplo de esfuerzo, valentía y superación.

Índice de contenido

1. Resumen	1
2. Abstract	4
3. Abreviaturas y siglas	7
4. Introducción	9
4.1 Definición de la hipertensión pulmonar	
4.2 Clasificación clínica de la hipertensión pulmonar	
4.3 Hipertensión arterial pulmonar (grupo1)	
4.3.1 Características histológicas y fisiopatológicas de la HAP	
4.3.2 Diagnóstico de la hipertensión arterial pulmonar	
4.4 Enfermedad venooclusiva pulmonar (grupo 1.5)	
4.4.1 Características histológicas y fisiopatológicas de la EVOP	
4.4.2 Diagnóstico de la EVOP	
4.5 Estratificación pronóstica	
4.5.1 Escala de valoración pronóstica europea	
4.5.2 Escala de valoración pronóstica americana	
4.5.3 Otros	
4.6 Tratamiento	
4.6.1 Tratamiento farmacológico	
4.6.2 Trasplante pulmonar	
4.7 Bases genéticas de la HAP	
4.7.1 Generalidades del estudio genético.	
4.7.2 Variantes genéticas asociadas a la HAP	
4.7.3 Estudio genético en la EVOP	
4.8 Situación de la EVOP en España	
4.8.1 Antecedentes de la EVOP e España	
4.8.2 Características de la etnia romaní.	
5. Hipótesis	36
6. Objetivos	37
7. Material y métodos	38

8. Resultados	49
8.1 Diagnóstico y clasificación etiológica de los pacientes con enfermedad venooclusiva pulmonar	
8.2 EVOP hereditaria	
8.2.1 Características basales	
8.2.2 Descripción genotipo	
8.2.3 Cribado de familiares	
8.2.4 Portadores de variante patogénica en EIF2AK4 sin hipertensión pulmonar	
8.3 EVOP no hereditaria	
8.3.1 Características basales	
8.3.2 Factores predisponentes asociados a la EVOP no hereditaria	
8.4 Análisis de fenotipo	
8.4.1 Prueba de esfuerzo cardiopulmonar	
8.4.2 Características radiológicas	
8.5 Aplicabilidad de escalas de estratificación pronósticas al diagnóstico	
8.5.1 Escala europea	
8.5.2 Escala americana: REVEAL lite	
8.5.3 Capacidad predictiva de las escalas pronósticas	
8.6 Manejo terapéutico	
8.6.1 Uso de vasodilatadores pulmonares	
8.6.2 Tolerancia del tratamiento	
8.7 Evolución de la EVOP	
8.7.1 Respuesta al tratamiento	
8.7.2 Valoración pronóstica en el seguimiento	
8.7.3 Trasplante pulmonar	
9. Discusión	87
10. Conclusiones y consideraciones finales	125
11. Bibliografía	130
12. Artículos publicados durante el periodo predoctoral	141
13. Anexos	144
<i>Anexo 1. Consentimiento informado para inclusión en el registro español de hipertensión arterial pulmonar (REHAP)</i>	
<i>Anexo 2. Consentimiento informado estudio genético HAP</i>	
<i>Anexo 3. Árboles genealógicos de los pacientes con EVOP hereditario</i>	
<i>Anexo 4. Propuesta de consejo genético en pacientes con EVOP</i>	

Índice de tablas

Tabla 1. Definición hemodinámica de hipertensión pulmonar. Guías Europeas de Hipertensión pulmonar 2022.

Tabla 2. Clasificación Clínica de la Hipertensión Pulmonar

Tabla 3. Signos ecocardiográficos adicionales indicativos de HAP.

Tabla 4. Evaluación pronóstica basal en Hipertensión Arterial Pulmonar. Escala invasiva en 3 estratos.

Tabla 5. Valoración pronóstica en el seguimiento de la Hipertensión arterial pulmonar. Escala de valoración pronostica europea en 4 estratos.

Tabla 6. Escalas de valoración pronóstica americana.

Tabla 7. Clasificación de las variantes genéticas asociadas a la HAP de acuerdo al nivel de evidencia como genes causales de HAP.

Tabla 8. Paneles de genes relacionados con HAP utilizados en el Proyecto español de genética en pacientes con hipertensión arterial pulmonar.

Tabla 9. Versión modificada de la escala pronóstica europea. *Parámetros incluidos en la escala simplificada

Tabla 10. Características basales EVOP hereditaria

Tabla 11. Variantes genéticas de las familias con EVOP hereditaria.

Tabla 12. Estudio genetico de familiares de pacientes portadores bialélicos de mutaciones en el gen EIF2AK4

Tabla 13. Características Clínicas basales EVOP no hereditaria y hereditaria.

Tabla 14. Evolución del paciente con EVOP asociada a exposición a ciclofosfamida y neurofibromatosis tipo 1.

Tabla 15. Evolución del paciente con EVOP asociada a exposición a aceite tóxico de colza.

Tabla 16. Características en el momento de realización de la prueba de esfuerzo cardiopulmonar.

Tabla 17. Características ergoespirométricas en pacientes con EVOP y HAP.

Tabla 18. Análisis de curvas ROC para el diagnóstico de EVOP de los parámetros ergoespirométricos.

Tabla 19. Características basales de los pacientes con TCMD basal.

Tabla 20. Frecuencia de signos radiológicos de hipertensión pulmonar en pacientes con EVOP hereditaria y no hereditaria.

Tabla 21. Frecuencia de los hallazgos radiológicos considerados típicos.

Tabla 22. Frecuencia de los hallazgos radiológicos considerados típicos de EVOP por grado de extensión.

Tabla 23. Frecuencia de los hallazgos radiológicos considerados típicos

Tabla 24. Estratificación del riesgo basal según escala europea invasiva en pacientes con EVOP hereditario y no hereditario.

Tabla 25. Estratificación del riesgo basal según escala europea simplificada no invasiva en pacientes con EVOP hereditario y no hereditario.

Tabla 26. Estratificación del riesgo basal según escala americana REVEAL Lite 2.0. en pacientes con EVOP hereditario y no hereditario.

Tabla 27. Capacidad predictiva de las escalas de riesgo europeas y americana.

Tabla 28. Distribución de la supervivencia libre de trasplante a 1 y 3 años según la situación de riesgo valorada mediante las escalas europeas y americana.

Tabla 29. Situación de riesgo en el seguimiento según etiología de la EVOP.

Tabla 30. Supervivencia según la situación de riesgo en el seguimiento.

Tabla 31. Características basales según la evolución tras inicio de tratamiento vasodilatador pulmonar.

Tabla 32. Comparación de la EVOP con la HAP denominada clásica y HAP con fenotipo vascular.

Tabla 33. Comparación de la supervivencia libre de trasplante de la EVOP y la HAP.

Índice de figuras

Figura 1. Distribución etiológica de la Hipertensión arterial Pulmonar en España según la edad.

Figura 2. Supervivencia de la HAP en España.

Figura 3. Evolución del remodelado del ventrículo derecho.

Figura 4. ECG de paciente con hipertensión arterial pulmonar severa.

Figura 5. Signos ecocardiográficos de hipertensión arterial pulmonar

Figura 6. Tomografía computarizada multidetector de paciente con HAP asociada a enfermedad del tejido conectivo.

Figura 7. Prueba de esfuerzo cardiopulmonar en paciente con HAP idiopática.

Figura 8. Hallazgos histopatológicos de pacientes con EVOP hereditaria. Tinción hematoxilina-eosina.

Figura 9. Algoritmo diagnóstico para pacientes con disnea por causas desconocidas o sospecha de hipertensión pulmonar.

Figura 10. Técnicas genéticas realizadas a lo largo de los años en pacientes con diagnóstico de HAP.

Figura 11. Diagrama de la población a estudio.

Figura 12. Clasificación de los pacientes en la valoración inicial y tras recibir el resultado del estudio genético.

Figura 13. Distribución de la EVOP hereditaria en función de la edad y la etnia.

Figura 14. Distribución geográfica de la enfermedad venooclusiva en España.

Figura 15. Tratamiento vasodilatador específico en pacientes con EVOP y HAP sometidos a una prueba de esfuerzo cardiopulmonar.

Figura 16. Comparación de la prueba de esfuerzo cardiopulmonar entre un paciente con EVOP y un paciente con HAP.

Figura 17. Paciente de 15 años con EVOP hereditaria y 3 hallazgos radiológicos típicos en TCMD.

Figura 18. Supervivencia según la situación de riesgo valorada mediante la escala europea invasiva

Figura 19. Supervivencia según la situación de riesgo valorada mediante la escala europea simplificada no invasiva.

Figura 20. Supervivencia según la situación de riesgo valorada mediante la escala americana REVEAL Lite 2.0.

Figura 21. Tratamiento vasodilatador pulmonar específico basal y en el seguimiento.

Figura 22. Diagrama de pacientes no tolerantes a tratamiento vasodilatador específico.

Figura 23. Supervivencia libre de trasplante según la tolerancia al inicio tratamiento vasodilatador.

Figura 24. Supervivencia según la etiología y de la edad al diagnóstico de la EVOP hereditaria

Figura 25. Evolución de la clase funcional tras el inicio de tratamiento vasodilatador pulmonar.

Figura 26. Evolución del test de 6 minutos y el proBNP tras el inicio de tratamiento vasodilatador pulmonar.

Figura 27. Evolución hemodinámica tras el inicio de tratamiento vasodilatador pulmonar.

Figura 28. Evolución pronóstica en el seguimiento según la escala de riesgo europea.

Figura 29. Supervivencia según la situación de riesgo en el seguimiento.

Figura 30. Diagrama de pacientes valorados en la unidad de trasplante pulmonar.

Figura 31. Supervivencia tras trasplante pulmonar.

1. Resumen

Introducción: La Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP), es una enfermedad rara, pero con gran relevancia debido a su mal pronóstico. Se caracteriza por el estrechamiento de las arterias pulmonares de mediano y pequeño calibre, que provoca un aumento progresivo de las resistencias vasculares pulmonares (RVP), y finalmente un fallo del ventrículo derecho que puede conducir al fallecimiento. La Enfermedad Pulmonar Venooclusiva (EVOP) es un subgrupo infrecuente de HAP caracterizado por una disminución de la difusión de monóxido de carbono (DLCO), insuficiencia respiratoria marcada, y mala respuesta al tratamiento vasodilatador específico, con riesgo de edema pulmonar.

Su diagnóstico se basa fundamentalmente en el estudio histológico definido por la afectación difusa de vénulas y venas septales, fibrosis intimal y obliteración progresiva de las mismas. No obstante, debido al elevado riesgo que supone la realización de una biopsia pulmonar, con frecuencia el estudio histológico se lleva a cabo de forma tardía tras el fallecimiento o trasplante. La tomografía computarizada multidetector (TCMD) se ha postulado como una herramienta útil para el diagnóstico, la presencia de 3 hallazgos típicos se considera muy específica. Además, en 2014 se describe la mutación en el gen EIF2AK4 con un patrón de herencia autosómico recesivo y penetrancia completa. No obstante, son pocos y de pequeño tamaño los estudios que profundizan en las características de la EVOP y su diferenciación en función del genotipo.

En 2018, nuestro grupo describe una cohorte de 18 pacientes con EVOP hereditario. El presente trabajo es una continuación del mismo, y tiene el objetivo de ampliar el conocimiento de las características epidemiológicas, clínicas y hemodinámicas de los pacientes con EVOP en España, y su comparación en función del genotipo. Además, se propone analizar las características de las pruebas complementarias, el pronóstico y la respuesta al tratamiento.

Material y métodos: Se diseñó un estudio observacional multicéntrico y ambispectivo. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de certeza de EVOP hasta diciembre de 2022, que se hubieran realizado estudio del gen EIF2AK4. Se estudiaron las características clínicas, funcionales, hemodinámicas, ecocardiográficas, y radiológicas en función del genotipo. Se analizó el manejo terapéutico según la práctica clínica habitual, su pronóstico y evolución.

Resultados: Se estudiaron 115 pacientes con sospecha de EVOP y estudio del gen EIF2AK4. Fueron excluidos 51 por ausencia de criterios confirmatorios de EVOP, y otros 5 por ser

portadores de mutación sin hipertensión pulmonar en el momento del estudio. Se analizaron 59 pacientes (41 con EVOP hereditaria y 18 no hereditaria). Todos los pacientes con antecedentes familiares presentaron mutación bialélica del gen EIF2AK4, así como el 29% de los que no tenían antecedentes.

La mediana de edad al diagnóstico en la EVOP hereditaria fue de 27 años, con igualdad de ambos sexos, y predominio de la etnia romaní (83%). El síntoma más frecuente fue la disnea, principalmente en clase funcional III. La mayoría presentaba HAP severa (mediana RVP 7.7uw), y disminución severa de la DLCO (32%). De los 41 pacientes con EVOP hereditaria 11 debutaron en edad pediátrica, sin presentar diferencias clínicas, ecocardiográficas ni hemodinámicas con los adultos, salvo una DLCO discretamente superior (37 vs 32%, $p=0.04$). El cribaje de familiares mostró un alto rendimiento: 10.5% de los familiares de primer y segundo grado presentaban mutación bialélica del gen EIF2AK4, y 75.5% eran portadores. No obstante, fue frecuente el rechazo al estudio de los familiares.

Los pacientes con EVOP no hereditaria eran significativamente mayores (mediana 54 años), y con más factores de riesgo cardiovascular. Además, presentaron un mayor Nt-proBNP y menor saturación basal. Sin embargo, la presentación clínica, ecocardiográfica y hemodinámica fue similar. La disminución de la DLCO parecía un marcador precoz de la enfermedad, y se relacionó con las RVP y presión media en arteria pulmonar ($p<0.05$).

Los pacientes con EVOP en comparación con los pacientes con HAP, presentaron una peor capacidad funcional (VO_2 pico 11.4 vs 16.4 ml/kg/min, $p<0.01$), y mayor ineficiencia ventilatoria (VE/VCO₂ slope 60.5 vs 42.5, $p<0.01$). A pesar de ello, la EVOP mostraba menor severidad hemodinámica (RVP 7.7 vs 11.5 uW, $p<0.01$). Se observó que la combinación de VO_2 pico predicho, VE/VCO₂ slope y RVP presentaba un elevado poder discriminativo entre la EVOP y la HAP (AUC 0.974; IC95% 0.946-1).

La TCMD mostró signos de HAP en la mayoría de los pacientes, sin diferencias entre EVOP hereditaria y no hereditaria. El 88% de los pacientes presentaron al menos 2 hallazgos típicos, siendo el más frecuente las líneas septales (92%). No obstante, la ausencia de estos hallazgos no descartó la enfermedad.

La escala de riesgo de HAP europea al diagnóstico mostró un adecuado valor pronóstico en la EVOP (c index 0.65), encontrándose la mayoría de los pacientes en riesgo intermedio (64.4%). Las escalas simplificadas europea y americana REVEAL LITE2 mostraron una capacidad pronóstica similar. El valor predictivo negativo (VPN) en pacientes en riesgo bajo para la

supervivencia a un año fue muy elevado en todas las escalas (90-100%). La escala de riesgo europea en el seguimiento también mostró una adecuada capacidad pronóstica (c index 0.75).

La mayoría recibió tratamiento vasodilatador (95%), principalmente en monoterapia (43%) o doble terapia (53.5%). El 21% de los pacientes presentaron intolerancia al inicio de vasodilatadores principalmente por edema pulmonar, aunque menos de la mitad de ellos requirió la retirada completa del mismo. La intolerancia al tratamiento se relacionó con la supervivencia al año (33.3 vs 87.5%, $p < 0.001$). La mayoría no presentó mejoría significativa con el tratamiento: 28% mejoró su clase funcional, 44% la distancia recorrida en el test de 6 minutos marcha, y un tercio mejoró hemodinámicamente.

La mediana de seguimiento fue de 2 años (RQ 10 meses-4 años). La supervivencia libre de trasplante fue del 74%, 51% y 38% a los 1, 2 y 3 años respectivamente. No hubo diferencias en función del genotipo. Durante el seguimiento 28 pacientes (47%) fueron trasplantados y 19 (32%) fallecieron. La causa más frecuente de fallecimiento fue la insuficiencia cardiaca (63%). Los pacientes con debut en la edad pediátrica presentaban una mortalidad 4 veces superior (HR 4.3 IC95% 1.9-9.6, $P < 0.001$). La mortalidad tras el trasplante fue del 26% tras una mediana de seguimiento de 2.6 años, sin evidenciar en ningún caso recidiva de la enfermedad.

Conclusiones: La EVOP es un subgrupo infrecuente de HAP, cuya presentación clínica destaca por su deterioro funcional severo, en muchas ocasiones desproporcionado a la severidad hemodinámica. La genética y la TCMD son herramientas fundamentales para su diagnóstico mediante métodos no invasivos. La EVOP hereditaria tiene una edad de presentación más precoz y menos factores de riesgo cardiovascular, no obstante, la afectación funcional, las características radiológicas, la severidad hemodinámica y el pronóstico son similares a la EVOP no hereditaria. Los casos pediátricos presentaban una clínica similar pero una mayor agresividad en su evolución. La mortalidad fue elevada, con una supervivencia libre de trasplante fue del 74%, 51% y 38% a los 1, 2 y 3 años respectivamente. La aplicación de las escalas riesgo de la HAP en la EVOP tuvo una capacidad predictiva adecuada, sobre todo por su elevado VPN en pacientes en riesgo bajo.

2. Abstract

Introduction: Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) is a rare disease, but with great relevance due to its poor prognosis. It is characterised by narrowing of the small and medium-sized pulmonary arteries, leading to a progressive increase in pulmonary vascular resistance, and eventually to right ventricular failure, which can lead to death. Pulmonary venoocclusive disease (PVOD) is a rare subgroup of PAH characterised by decreased diffusion of carbon monoxide, marked respiratory failure, and poor response to specific vasodilator therapy, with a risk of developing pulmonary oedema.

Diagnosis is based primarily on histological examination defined by diffuse involvement of septal venules and veins, intimal fibrosis and progressive obliteration. However, due to the high risk of lung biopsy, histological examination is often performed late after death or transplantation. Multidetector computed tomography has been postulated as a useful tool for the diagnosis of PVOD, the presence of these 3 typical findings is considered very specific. Moreover, in 2014, the mutation in the EIF2AK4 gene with an autosomal recessive inheritance pattern and complete penetrance was described for the first time. However, there are few and small studies about PVOD and its differentiation according to the genetic origin.

In 2018, our group described a cohort of 18 patients with hereditary PVOD. The present study is a continuation of this work, and aims to increase knowledge of the epidemiological, clinical and haemodynamic characteristics of PVOD in Spain, and their differences according to genotype. It also aims to analyse the characteristics of complementary tests, prognosis stratification and response to treatment.

Material and methods: A multicentre and ambispective observational study was designed. We included patients with a certain diagnosis of PVOD up to December 2022, who had undergone a genetic test that included EIF2AK4 gene. Clinical, functional, haemodynamic, echocardiographic, and radiological characteristics were studied according to the genotype. We analysed the therapeutic management of PVOD in Spain according to clinical practice, its prognosis and evolution.

Results: 115 patients with suspected PVOD and EIF2AK4 gene testing were included. 51 patients were excluded due to the absence of confirmatory criteria for PVOD, and another 5 because they were mutation carriers without pulmonary hypertension at the time of the study. Therefore

59 patients were analysed (41 hereditary and 18 non-hereditary PVOD). All patients with a family history of PVOD had a biallelic mutation in the EIF2AK4 gene and 29% of those without a family history.

The median age at diagnosis in hereditary PVOD was 27 years, with no female predominance, and predominantly roma ethnicity (83%). The most common symptom was dyspnoea, mainly in functional class III. The majority had severe PAH (PVR 7.7uw), and severely decreased DLCO (32%). Of the 41 patients with hereditary PVOD, 11 were diagnosed at paediatric age, with no clinical, echocardiographic or haemodynamic differences with adult group, except for a slightly higher DLCO (37 vs 32%, $p=0.04$). Screening of relatives showed a high yield: 10.5% of first- and second-degree relatives had biallelic mutation of the EIF2AK4 gene, and 75.5% were carriers of the mutation. However, rejection of the study by relatives was common.

Patients with non-hereditary PVOD were significantly older (median 54 years), and with more cardiovascular risk factors. In addition, non-hereditary PVOD had higher Nt-proBNP and lower baseline saturation than hereditary PVOD. However, clinical, echocardiographic and haemodynamic presentation was similar. Decreased DLCO appeared to be an early marker of disease, and was related to PVR and mean pulmonary artery pressure ($p<0.05$).

Patients with PVOD compared to patients with PAH had worse functional capacity (peak VO₂ 11.4 vs 16.4 ml/kg/min, $p<0.01$), and higher ventilatory inefficiency (VE/VCO₂ slope 60.5 vs 42.5, $p<0.01$). Despite this, EVOP showed less haemodynamic severity (PVR 7.7 vs 11.5 uW, $p<0.01$). The combination of predicted peak VO₂, VE/VCO₂ slope and PVR was found to have a high discriminative power between PVOD and PAH (AUC 0.974; 95%CI 0.946-1).

Computed tomography showed PAH in the majority of patients, with no differences between hereditary and non-hereditary PVOD. 88% of patients had at least 2 typical findings, the most frequent being septal lines (92%). However, the absence of these findings did not rule out the disease.

The European PAH risk score at diagnosis showed adequate prognostic value in PVOD (c index 0.65), with most patients at intermediate risk (64.4%). The simplified European and American REVEAL LITE2 score showed similar prognostic ability. The negative predictive value in low-risk patients for one-year survival was very high for all these scores (90-100%). The European risk score at follow-up also showed adequate prognostic ability (c index 0.75).

Most of the patients received vasodilator treatment (95%), predominantly monotherapy (43%) or dual therapy (53.5%). 21% of patients had intolerance to vasodilator initiation mainly due to

pulmonary oedema, although less than half of them required complete vasodilator withdrawal. Treatment intolerance was associated with survival at 1 year (33.3 vs 87.5%, $p < 0.001$). Most did not show significant improvement with treatment: 28% improved functional class, 44% improved 6-minute walk distance, and only one-third improved haemodynamically.

Median follow-up was 2 years (IRQ 10 months-4 years). Transplant-free survival was 74%, 51% and 38% at 1, 2 and 3 years respectively. There were no differences according to genotype. During follow-up 28 patients (47%) were transplanted and 19 (32%) died. The most frequent cause of death was heart failure (63%). Patients with paediatric debut had a 4-fold higher mortality (HR 4.3 CI95% 1.9-9.6, $P < 0.001$). Post-transplant mortality was 26% after a median follow-up of 2.6 years, with no evidence of disease recurrence.

Conclusions: PVOD is a rare subgroup of PAH, whose clinical presentation is notable for severe functional impairment, often disproportionate to haemodynamic severity. Genetics and computed tomography are fundamental tools for diagnosis by non-invasive methods. Hereditary PVOD has an earlier age of presentation and fewer cardiovascular risk factors; however, functional impairment, radiological features, haemodynamic severity and prognosis are similar to non-hereditary PVOD. Paediatric cases had a similar clinical presentation but a more aggressive course. Mortality was high, with transplant-free survival of 74%, 51% and 38% at 1, 2 and 3 years respectively. The application of PAH risk scores in the PVOD population had an adequate predictive capacity, especially due to its high negative predictive value in low-risk patients.

3. Abreviaturas y siglas

AD: aurícula derecha

AP: arteria pulmonar

ARE: antagonistas de los receptores de la endotelina

AUC: área bajo la curva

BNP: Pro-péptido natriurético tipo B

CCD: Cateterismo cardiaco derecho

COMPERA: Comparative Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension

DLCO: Difusión de monóxido de carbono

DS: Desviación estándar

ECG: Electrocardiograma

ECMO: Oxigenador por membrana extracorporea

EqCO₂: Equivalentes de dióxido de carbono

EqCO₂-VT₁: Cociente VE/VCO₂ en el primer umbral ventilatorio

EVOP: Enfermedad venooclusiva pulmonar

FRCV: Factores de riesgo cardiovascular

HAP: Hipertensión arterial pulmonar

HAPH: hipertensión arterial pulmonar heredable

HAPI: hipertensión arterial pulmonar idiopática

HCP: Hemangiomas capilar pulmonar

HP: Hipertensión pulmonar

iPDE5: Inhibidores de la fosfodiesterasa 5

LETP: Lista de espera de trasplante pulmonar

NT-proBNP: N-terminal del pro-péptido natriurético tipo B

PaCO₂: Presión parcial de dióxido de carbono

PaO₂: presión parcial de oxígeno

PAPm: Presión en arteria pulmonar media

PECP: Prueba de esfuerzo cardiopulmonar

PetCO₂: Presión parcial de CO₂ al final de la espiración

PetO₂: Presión parcial de O₂ al final de la espiración

PFR: Prueba de función respiratoria

PSAP: presión arterial pulmonar sistólica

PCP: Presión capilar pulmonar

REHAP: Registro Español de Hipertensión Arterial Pulmonar

REHIPED: Registro Español de Hipertensión Pulmonar Pediátrico

RQ: Rango intercuartil

RVP: Resistencias vasculares pulmonares;

SAT: síndrome de aceite tóxico

TAPSE: desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídeo

TCMD: Tomografía computarizada multidetector

T6MM: Test 6 minutos marcha

UW: Unidades Wood

VD: Ventrículo derecho

VE: Ventilación

VE/VCO₂ slope: pendiente ventilación-consumo de dióxido de carbono

VI: Ventrículo izquierdo.

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

VCO₂: Consumo de dióxido de carbono

VO₂: Consumo de oxígeno

VPN: Valor predictivo negativo

VT1: Primer Umbral ventilatorio

WR: Carga de trabajo alcanzada

4. Introducción

4.1. Definición de la Hipertensión pulmonar

La hipertensión pulmonar (HP) fue definida por primera vez en el Primer Simposio Mundial de Hipertensión Pulmonar celebrado en Ginebra en 1973, como la elevación de la presión en arteria pulmonar media (PAPm) ≥ 25 mmHg medida mediante cateterismo cardiaco derecho (CCD) en reposo [1]. Se diferenciaban dos tipos: la HP precapilar o hipertensión arterial pulmonar (HAP) si la presión capilar pulmonar (PCP) ≤ 15 mmHg, y la HP postcapilar si la PCP > 15 mmHg [2-3]. No obstante, esta definición fue establecida de forma arbitraria debido a la ausencia de evidencia científica suficiente [1].

En las últimas Guías de Hipertensión Pulmonar de la Sociedad Europea de Cardiología publicadas en 2022, se redujo el umbral de HAP a una PAPm a 20 mmHg y unas resistencias vasculares pulmonares (RVP) a 2 uW en base a los estudios hemodinámicos en población sana (Tabla 1). Estos estudios observaron una PAPm en población sana de 14 ± 3.3 mmHg y una PCP de 8 ± 2.9 mmHg, que no se influían por el sexo ni la etnia [2,4].

Definición	Características	Grupo Clínico #
Hipertensión Pulmonar	PAPm > 20 mmHg	
Hipertensión pulmonar precapilar	PAPm > 20 mmHg PCP ≤ 15 mmHg RVP > 2 uW	1,3,4 y 5
Hipertensión pulmonar postcapilar aislada	PAPm > 20 mmHg PCP > 15 mmHg RVP ≤ 2 uW	2 y 5
Hipertensión pulmonar combinada precapilar y postcapilar	PAPm > 20 mmHg PCP > 15 mmHg RVP > 2 uW	2 y 5

Tabla 1. Definición hemodinámica de hipertensión pulmonar. Guías Europeas de Hipertensión pulmonar 2022. PAPm: presión media arteria pulmonar; PCP: Presión capilar pulmonar; RVP: resistencia vascular pulmonar; UW: Unidades Wood. # Grupo 1: Hipertensión arterial pulmonar; Grupo 2: hipertensión pulmonar secundario a cardiopatía izquierda; Grupo 3: hipertensión pulmonar asociado a enfermedades respiratorias/hipoxia; Grupo 4: hipertensión pulmonar secundario a obstrucción de arterias pulmonares; Grupo 5: Hipertensión pulmonar secundario a mecanismos no aclarados o multifactorial

4.2. Clasificación clínica de la Hipertensión Pulmonar

La clasificación clínica de la HP fue actualizada en las últimas guías, intentando agrupar aquellas condiciones asociadas a la HP que presentan similares mecanismos fisiopatológicos, presentación clínica, resultados hemodinámicos y manejo terapéutico (Tabla 2) [2].

Este trabajo se centra en el estudio de la Enfermedad venooclusiva pulmonar (EVOP), que se engloba dentro del grupo 1, aunque diferenciada en el subgrupo 1.5 que incluye la HAP con afectación venosa y/o capilar (Tabla 2) [2-3].

GRUPO 1. Hipertensión arterial Pulmonar (HAP)
<ul style="list-style-type: none"> 1.1. Idiopática <ul style="list-style-type: none"> 1. 1.1. No respondedores a pruebas de vasorreactividad 1. 1.2 Respondedores agudos a pruebas de vasorreactividad 1. 2. Hereditaria 1. 3. Asociada a drogas y toxinas 1. 4. Asociada a: <ul style="list-style-type: none"> 1. 4.1. Enfermedad del tejido conectivo 1. 4.2. Infección por VIH 1. 4.3. Hipertensión portal 1.4.4. Cardiopatías congénitas 1. 4.5. Esquistosomiasis 1. 5. HAP con características de afectación venosa o capilar (EVOP/HCP) 1. 6. HP persistente del neonato
GRUPO 2. HP secundaria a cardiopatía izquierda
<ul style="list-style-type: none"> 2.1. Insuficiencia cardíaca <ul style="list-style-type: none"> 2.1.1. con fracción de eyección conservada 2.1.2. con fracción de eyección media o ligeramente disminuida 2.2. Valvulopatías 2.3. Entidades cardiovasculares congénitas o adquiridas que causan HP postcapilar
GRUPO 3. HP secundaria a enfermedades pulmonares y/o hipoxia
<ul style="list-style-type: none"> 3.1 Enfermedad pulmonar obstructiva o enfisema 3.2 Enfermedad pulmonar restrictiva 3.3. Enfermedad pulmonar con patrón mixto restrictivo y obstructivo 3.4. Síndromes de hipoventilación 3.5. Hipoxia sin enfermedad pulmonar (p. ej. gran altitud) 3.6. Enfermedades del desarrollo pulmonar
GRUPO 4. HP asociada a obstrucciones arteriales pulmonares
<ul style="list-style-type: none"> 4.1. HP tromboembólica crónica 4.2. Otras obstrucciones arteriales pulmonares
GRUPO 5. HP de mecanismo desconocido o multifactorial
<ul style="list-style-type: none"> 5.1. Trastornos hematológicos 5.2. Trastornos sistémicos 5.3. Trastornos metabólicos 5.4. Insuficiencia renal crónica con o sin hemodiálisis 5.5. Microangiopatía pulmonar trombótica tumoral 5.6. Mediastinitis fibrosante

Tabla 2. Clasificación Clínica de la Hipertensión Pulmonar. EVOP: Enfermedad pulmonar venooclusiva; HCP: hemangiomas capilar pulmonar; HAP: Hipertensión arterial pulmonar; HP Hipertensión pulmonar; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

4.3. Hipertensión arterial pulmonar (Grupo 1)

La HAP es una enfermedad catalogada como rara (ORPHA 182090), aunque con especial relevancia debido a su pronóstico adverso. Fue descrita por primera vez por el patólogo alemán Ernst Von Romberg en 1891 como esclerosis vascular pulmonar [5]. Posteriormente, en 1951 David Dresdale acuñó el término Hipertensión Pulmonar Primaria [6]. No obstante, es en los últimos 50 años cuando se ha producido un mayor avance en el estudio de esta enfermedad, en gran parte debido a la epidemia de HAP desencadenada por el uso de anorexígenos a finales de los 60 y durante los 70, principalmente en Alemania, Austria y Suiza [7]. En España la epidemia de HAP originada por el consumo de aceite de colza desnaturalizada en 1981, supuso un gran impulso en el estudio de la HAP [8].

La prevalencia de HAP en población adulta en España se estima entre 16 y 25 casos por millón de habitantes, y su incidencia en 3.7 casos por millón de habitantes y año [9-10]. La prevalencia e incidencia en población infantil se estiman en 14 casos/millón de habitantes y 2.56 casos/millón de habitantes/año [11].

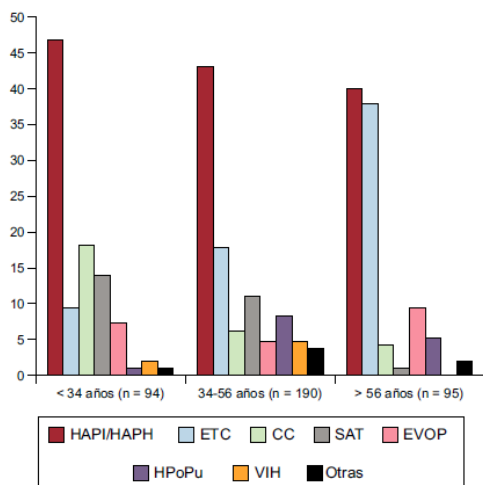


Figura 1. Distribución etiológica de la Hipertensión arterial Pulmonar en España según la edad. CC: cardiopatías congénitas; ETC: enfermedad del tejido conectivo; EVOP: enfermedad venooclusiva pulmonar; HAPH: hipertensión arterial pulmonar heredable; HAPI: hipertensión arterial pulmonar idiopática; HPoPu: hipertensión portopulmonar; SAT: síndrome de aceite tóxico; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana. (C.A. Quezada Loaiza et al. / Rev Esp Cardiol. 2017;70(11):915–923)

El grupo 1 de HP se divide en varios subgrupos, siendo la HAP idiopática (HAPI) y hereditaria (HAPH) es el subgrupo más frecuente, con mayor predominio en mujeres y presentación a edades precoces (Figura 1). Sin embargo, la EVOP es un subgrupo infrecuente que constituye el 7% de los pacientes con HAP, que no presenta predilección por género, y con un desarrollo habitualmente más tardío entorno a la cuarta o quinta década de la vida. La etiología de la HAP ha variado en el tiempo, observando en la última década un aumento de los pacientes con HAP asociada a enfermedad del tejido conectivo, HAP portopulmonar y EVOP, probablemente en relación con mayor conocimiento y la mejoría en el diagnóstico de estas entidades [9-10].

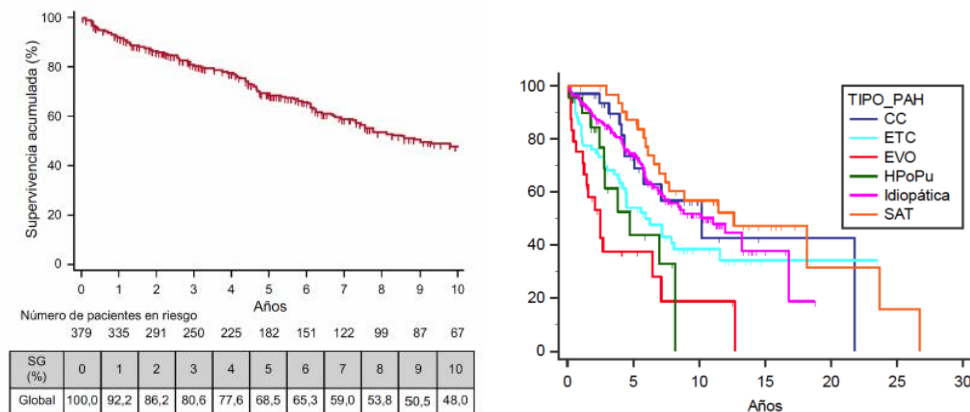


Figura 2. Supervivencia de la HAP en España. A Supervivencia global de la HAP en España. B Supervivencia según etiología de la HAP. CC: cardiopatías congénitas; ETC: enfermedad del tejido conectivo; EVOP: enfermedad venooclusiva pulmonar; HAP: hipertensión arterial pulmonar; HPOPu: hipertensión portopulmonar; SAT: síndrome de aceite tóxico; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

La supervivencia global en España es del 92% al primer año, 81% a los 3 años y del 69% a los 5 años. El pronóstico es peor en los pacientes con EVOP e HAP portopulmonar (Figura 2) [9-10].

Debido a su baja prevalencia y pronóstico adverso, los registros de pacientes con HAP han supuesto una herramienta fundamental para el conocimiento de las características clínicas de la enfermedad, su historia natural y pronóstico. El Registro Español de Hipertensión Arterial Pulmonar (REHAP) es un proyecto multicéntrico y observacional que nace en 2007, y en el que participan 56 centros españoles, habiendo incluido en la actualidad más de 5.000 pacientes con HAP (grupo 1) e hipertensión tromboembólica crónica (grupo 4). De forma paralela en 2009 se crea el Registro de Hipertensión Pulmonar Pediátrica (REHIPED) que incluye pacientes con HP de los 5 grupos. El objetivo de estos registros es reunir los datos de los pacientes diagnosticados de HAP, permitiendo conocer la situación de esta enfermedad rara en nuestro país, evaluar el manejo de la misma, y posibilitar la realización de estudios conjuntos que aporten mayor información y mejoren el manejo de la enfermedad.

4.3.1. Características histológicas y fisiopatología de la hipertensión arterial pulmonar

La HAP se caracteriza por el remodelado del lecho vascular pulmonar, que afecta principalmente a las arterias más distales (de 70 a 500 micras), y que engloba varios procesos: 1) Proliferación de celular (células musculares lisas, células endoteliales, fibroblastos, miofibroblastos y pericitos), 2) Inflamación con desarrollo de infiltrados linfocitarios, granulocitos, mastocitos, macrófagos y células dendríticas, y 3) Disfunción endotelial que favorece la vasoconstricción, la presencia de trombosis in situ por hipercoagulabilidad, y proliferación endotelial por una mayor expresión de factores de crecimiento y menor de proteínas protrombóticas. En estadios

avanzados son características las lesiones plexiformes compuestas por una proliferación de células endoteliales que parece tener un origen monoclonal [12-14].

Estos cambios producen una elevación de las presiones pulmonares a este nivel, y por tanto de un aumento de la postcarga del ventrículo derecho (VD). Inicialmente el VD compensa esta sobrecarga mediante la hipertrofia, no obstante, según avanza la enfermedad se desarrolla una dilatación del mismo para mantener el gasto cardiaco (mecanismo de Frank-Starling). Finalmente, se produce el fallo del VD con aparición de síntomas de bajo gasto e insuficiencia cardiaca, principal causa de mortalidad de esta enfermedad [15]. (Figura 3)

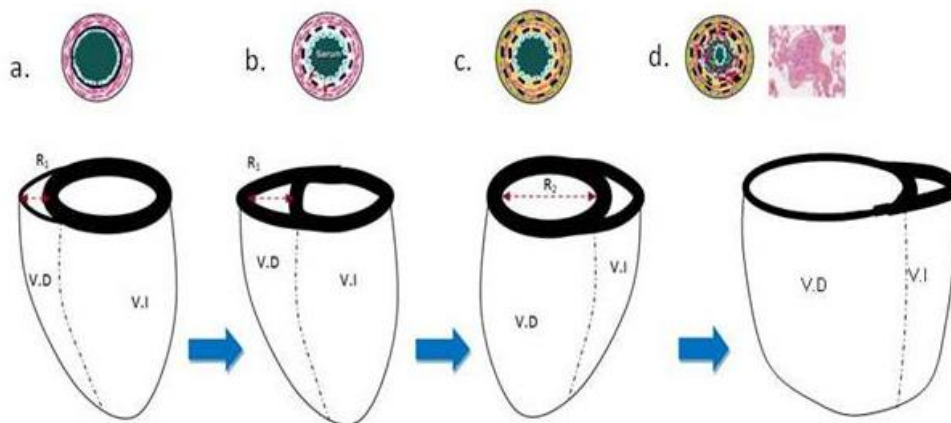


Figura 3. Evolución del remodelado del ventrículo derecho. a) Morfología normal. b) Fase compensadora: hipertrofia de ventrículo derecho compensadora. c) Fase descompensada: dilatación del ventrículo derecho. d) Insuficiencia cardiaca derecha avanzada

4.3.2. Diagnóstico de la Hipertensión arterial pulmonar

Clínica y exploración física

El síntoma más frecuente en pacientes con HAP es la disnea de esfuerzo. Debido a su carácter inespecífico es necesario apoyarse en otros signos y pruebas complementarias para sospecharlo. Otros síntomas son las palpitations, el dolor torácico, la hemoptisis, el síncope de esfuerzo y la congestión periférica [2].

En la exploración física es habitual el refuerzo del segundo tono a nivel pulmonar, el soplo de insuficiencia tricúspidea o síntomas propios de la insuficiencia cardiaca derecha como la ingurgitación yugular, la ascitis o el edema de miembros inferiores.

Pruebas complementarias

- El electrocardiograma (ECG) puede mostrar signos de crecimiento de cavidades derechas como la presencia de P pulmonale, desviación del eje a la derecha, bloqueo completo de rama derecha, o signos de hipertrofia del VD [2] (Figura 4). Estas anomalías son más frecuentes en pacientes con HAP grave. No obstante, la sensibilidad y la especificidad de estos hallazgos es baja, y, por tanto, un ECG normal no excluye la presencia de HAP.

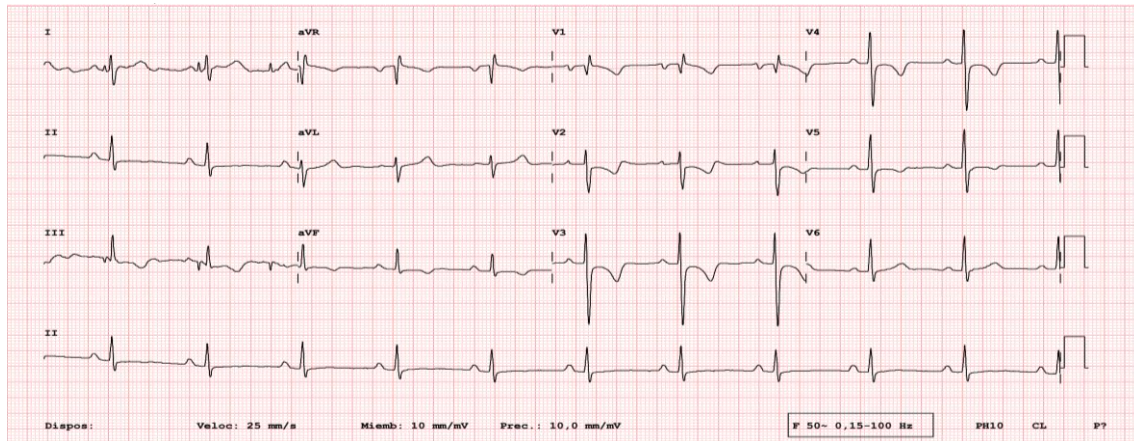


Figura 4. ECG de paciente con hipertensión arterial pulmonar severa. Desviación del eje a la derecha. Bloqueo incompleto de rama derecha. Alteraciones en la repolarización en derivaciones v2 a v4.

- La ecocardiografía transtorácica en pacientes con HP muestra signos característicos de la sobrecarga de presión del VD, siendo una prueba fundamental en el diagnóstico de la HP independientemente de su etiología. Además, el ecocardiograma puede aportar información sobre la etiología de la HP, como la presencia de cardiopatía izquierda o congénita.

En las últimas guías de la sociedad europea de cardiología de 2022, se recomienda estimar la probabilidad de HAP mediante la velocidad máxima de la insuficiencia tricúspide, considerando la presencia de HP probable si la velocidad pico es mayor de 2.8 m/s (Figura 5) [2].

Dada la existencia de situaciones que pueden producir una sobreestimación o infraestimación de las presiones pulmonares, se recomienda la valoración de otros parámetros como: el tamaño de las cavidades derechas y su relación con las izquierdas, la hipertrofia del VD, el aplanamiento del septo interventricular o la dilatación de la arteria pulmonar (Tabla 3).

La relevancia de la ecocardiografía no radica solo en el diagnóstico de HAP, además varios parámetros han demostrado valor pronóstico, y se utilizan en la actualidad para valorar el tratamiento y seguimiento: área de la aurícula derecha (AD), desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídeo (TAPSE), presencia de derrame pericárdico. Recientemente se ha

demostrado el carácter pronóstico de la relación entre el TAPSE y la presión sistólica en arteria pulmonar (PSAP) como reflejo del acoplamiento entre el VD y la arteria pulmonar [16].

A: Ventriculos	B: Arteria Pulmonar	C: Vena Cava inferior y AD
Diámetro basal VD/VI o cociente del área >1	Tiempo de aceleración del TSVD < 105ms y/o muesca mesosistólica	Diámetro de VCI >21mm con colapso inspiratorio disminuido
Aplanamiento del septo interventricular (Índice de excentricidad del VI >1.1 en sístole y/o diástole)	Velocidad de regurgitación pulmonar diastólica >2.2m/s	Área de AD en telesístole >18cm ²
Cociente TAPSE/PSAP < 0.55mm/mmHg	Diámetro de AP mayor al diámetro de la raíz aortica y/o Diámetro de arteria pulmonar >25mm.	

Tabla 3. Signos ecocardiográficos adicionales indicativos de HAP [2]. AD: aurícula derecha; AP: arteria pulmonar; PSAP: presión arterial pulmonar sistólica; TA: tiempo de aceleración; TAPSE: desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídeo; TSVD: tracto de salida del ventrículo derecho; VCI: vena cava inferior; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

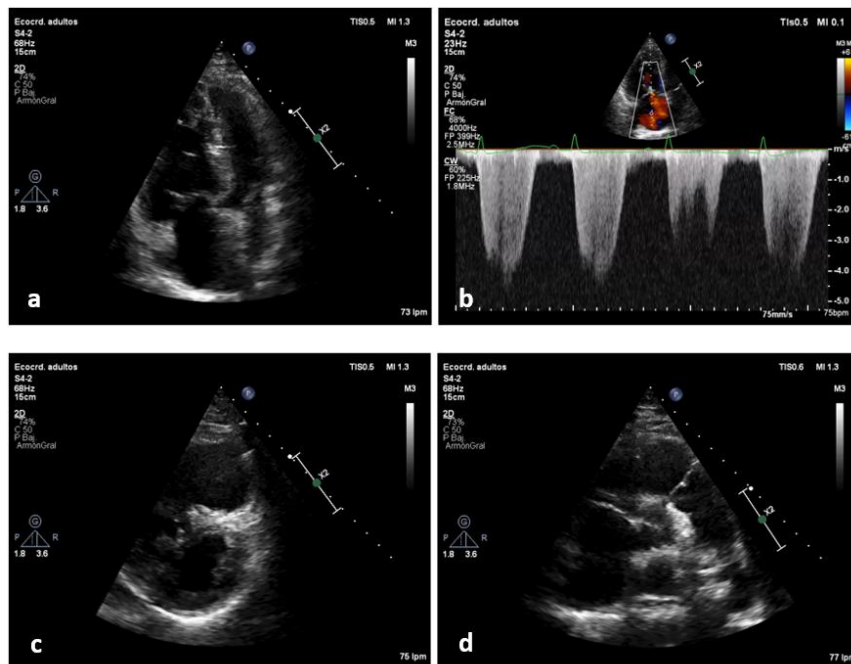


Figura 5. Signos ecocardiográficos de hipertensión arterial pulmonar. a. Dilatación de cavidades derechas. b. Elevación de la velocidad de regurgitación tricuspídea mayor de 2.8m/s c. Aplanamiento del septo interventricular. d. Dilatación del tronco de la arteria pulmonar.

- La radiografía de tórax presenta alteraciones en el 90% de los pacientes con HAP al diagnóstico. Los hallazgos más característicos son la dilatación de la arteria pulmonar central (AP), y la pérdida de vasos sanguíneos periféricos [17]. No obstante, una radiografía normal no excluye la presencia de HAP.

- La Tomografía computarizada multidetector (TCMD) puede identificar signos sugestivos de HAP, como el aumento del diámetro de la arteria pulmonar ($AP \geq 29\text{mm}$), aumento del cociente diámetro arteria pulmonar: aorta ascendente ($\geq 1,0$), o un cociente segmentario arteria:bronquio $> 1:1$ en 3 o 4 lóbulos (Figura 6). Además, la TCMD puede identificar la causa de la HP: enfermedad parenquimatosa (grupo 3), trombosis arteriales pulmonar (grupo 4), defectos congénitos (grupo 1.4.4), o hallazgos típicos de EVOP (grupo 1.5) [2, 18].

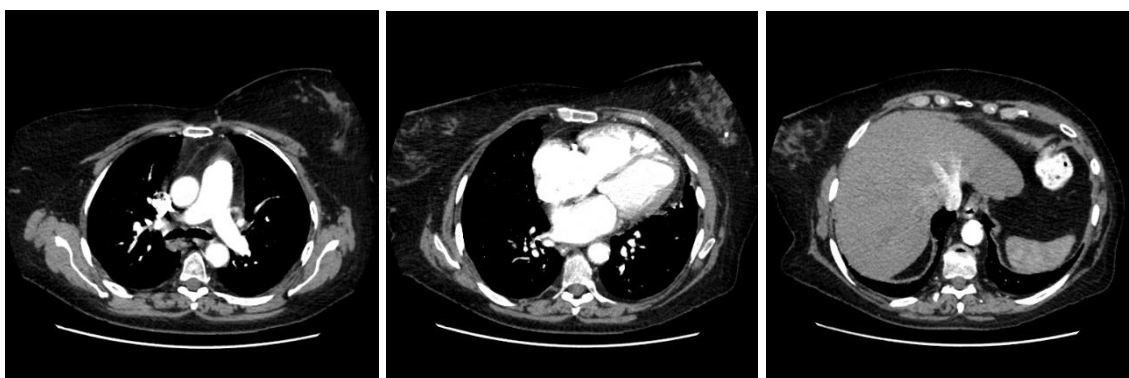


Figura 6. Tomografía computarizada multidetector de paciente con HAP asociada a enfermedad del tejido conectivo. a. Aumento de calibre del tronco de la arteria pulmonar (31,5 mm), con relación diámetro tronco de la arteria pulmonar / diámetro aorta ascendente mayor de 1. b. Dilatación de cavidades derechas. c. Distensión de la vena cava inferior, con presencia de reflujo de contraste hacia venas hepáticas.

- La gammagrafía pulmonar pueden mostrar defectos de perfusión con una distribución característica en pacientes con enfermedad tromboembólica crónica, pero sin un patrón típico en otros subgrupos de HP [19].

- Las pruebas de función respiratoria (PFR) muestran unos volúmenes y capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO) normales o ligeramente reducidos en la mayoría de los pacientes con HAP del grupo 1 [20]. Además, debido al desequilibrio entre la ventilación y la perfusión, en la HAP existe una hiperventilación que se refleja en una disminución de la presión parcial de dióxido de carbono (PaCO_2), y una presión parcial de oxígeno (PaO_2) normal o ligeramente reducida [20].

- El test de los 6 minutos marcha (T6MM) es la prueba submáxima más utilizada en la valoración de la capacidad funcional de los pacientes con HAP, pues es una prueba accesible y reproducible, y ha demostrado valor pronóstico [21-22]. Sin embargo, presenta varias limitaciones: depende significativamente de variables antropométricas, presenta efecto techo que dificulta la detección de cambios en pacientes menos graves y pacientes jóvenes, y además no determina los mecanismos fisiopatológicos subyacentes a la limitación funcional.

- La prueba de esfuerzo cardiopulmonar (PECP) es una prueba no invasiva que permite valorar los mecanismos fisiológicos, pulmonares, cardiológicos, musculares y metabólicos que intervienen durante la realización de ejercicio. Esta técnica se ha integrado en la valoración del grado de limitación funcional, de los mecanismos fisiopatológicos de la limitación al ejercicio y la disnea [23]. En los últimos años, varios estudios han reportado un patrón de respuesta típico al ejercicio en pacientes con HAP [24-25]. Es por ello, que en el 6º simposio mundial de hipertensión pulmonar se recomendó la realización rutinaria de PCEP en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con HAP [18].

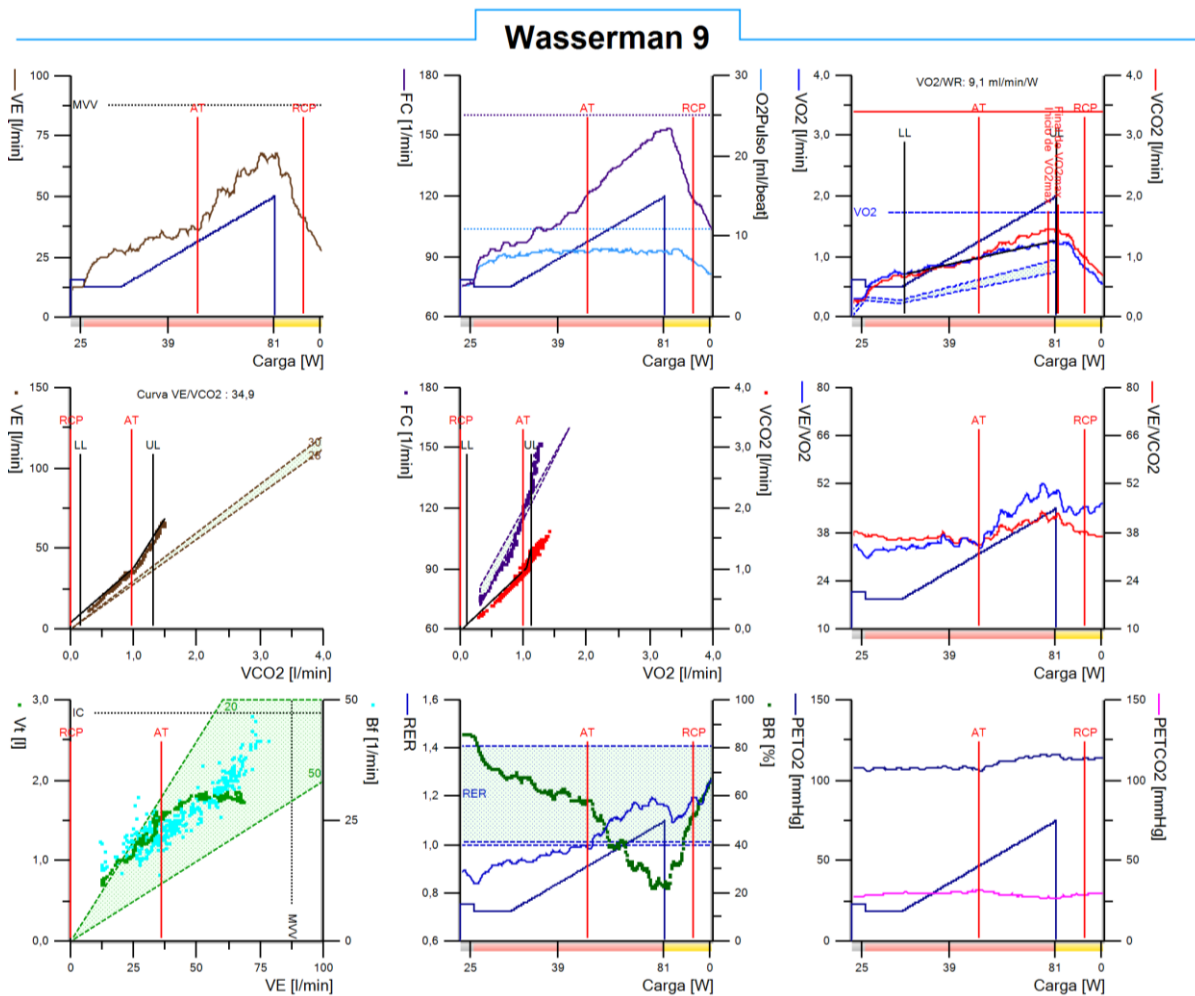


Figura 7. Prueba de esfuerzo cardiopulmonar en paciente con HAP. Muestra aplanamiento de la curva de consumo de oxígeno y de pulso de oxígeno. Umbral anaerobio precoz. Pendiente pronunciada del cociente ventilación y consumo de dióxido de carbono (VCO₂), ausencia de descenso inicial de los EqCO₂, y disminución de la PetCO₂ durante toda la prueba.

Durante el ejercicio, el gasto cardiaco debe aumentar debido al aumento de la demanda periférica de oxígeno. La elevación de las RVP en pacientes con HAP no permite el incremento del gasto cardiaco, lo cual conduce a una menor perfusión periférica, una menor oxigenación tisular, y formación precoz de ácido láctico por el incremento del metabolismo anaerobio. Estas

alteraciones del metabolismo se reflejan en la prueba de esfuerzo, concretamente: disminución del consumo de oxígeno (VO_2) en el primer umbral ventilatorio (VT1) y en el pico, un aplanamiento de la curva del pulso de oxígeno, y un VT1 precoz [25-26]. Además, los pacientes con HAP presentan un aumento del espacio muerto fisiológico debido al desequilibrio ventilación-perfusión, lo cual conlleva un estado de hiperventilación en reposo, y una respuesta exagerada de la ventilación al ejercicio. Estas alteraciones se pueden observar en una disminución de la presión parcial de dióxido de carbono al final de la espiración (Pet CO_2), y un aumento del cociente ventilación- consumo de dióxido de carbono (VE/VCO_2) en el VT1 o equivalentes de CO_2 (Eq CO_2 -VT1) y de su pendiente durante la prueba (VE/VCO_2 slope) [27-28].

- El cateterismo cardiaco derecho (CCD) es imprescindible para confirmar el diagnóstico, y evaluar la gravedad. Su realización requiere experiencia y protocolos estandarizados. La prevalencia de eventos adversos graves (1,1%) y la mortalidad (0,055%) son bajas. [2-3]

La valoración de la vasorreactividad se recomienda en los pacientes con HAPI, HAPH y asociada tóxicos, ya que los pacientes respondedores a calcioantagonistas presentan un pronóstico mejor que el resto de pacientes. La respuesta a calcioantagonistas no se ha observado en otros subgrupos de HAP [2].

Algoritmo diagnóstico

Se ha propuesto un algoritmo en 3 pasos para el diagnóstico de HAP. En el primer paso (sospecha) se recomienda la realización de una historia clínica y exploración física completa, y pruebas complementarias básicas como un ECG y una analítica que incluya la fracción N-terminal del péptido natriurético tipo B (NT-proBNP). En el segundo paso (detección) debemos realizar un estudio no invasivo cardiológico y pulmonar que incluya ecocardiograma, PFR y test funcionales. Una vez establecida la sospecha intermedia/alta debemos remitir al paciente a un centro de referencia de HAP (tercer paso o confirmación), donde se realizará un estudio invasivo y pruebas encaminadas a establecer la etiología de la HAP. (Figura 5) [2]

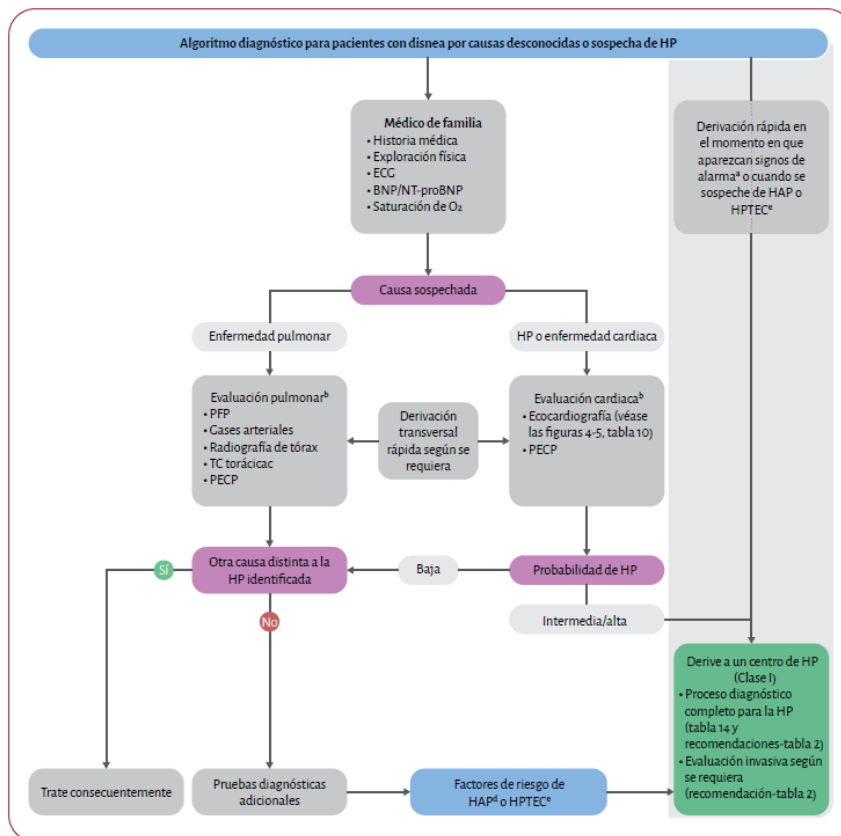


Figura 8. Algoritmo diagnóstico para pacientes con disnea por causas desconocidas o sospecha de hipertensión pulmonar [2].

4.4. Enfermedad venooclusiva pulmonar

La EVOP es un subtipo infrecuente de HAP, con una prevalencia e incidencia estimada de 1-2 casos por millón de habitantes, y 0.2-0.5 casos por millón de habitantes/año, respectivamente [29]. No obstante, estos datos probablemente estén infraestimados, ya que su diagnóstico en ausencia de estudio histológico o confirmación genética supone un auténtico reto. Estudios anatomopatológicos revelan que entre un 3- 12% clasificados como HAPI presentan EVOP [29-31]. De hecho, hemos observado un aumento de los pacientes con diagnóstico de EVOP en el REHAP en la última década, probablemente en consecuencia del mejor conocimiento y diagnóstico de esta enfermedad [10].

En 1934 se describe por primera vez un caso con características clínicas y patológicas sugerentes de EVOP [32], no obstante, no fue hasta 1966 cuando Heath et al. acuñan el término de EVOP, como una entidad con características distintivas de la HAPI [33].

La EVOP puede clasificarse en hereditaria o no hereditaria. Aunque existen formas esporádicas de EVOP no heredable, se han identificado factores predisponentes como el tabaquismo, la quimioterapia previa (fundamentalmente agentes alquilantes: ciclofosfamida, mitomicina C), disolventes orgánicos (tricloroetileno), aceite tóxico de colza, neurofibromatosis tipo 1, infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), tabaco y esclerosis sistémica entre otras [34-42].

La EVOP comparte varias características con la HAPI, y es por ello que en la práctica su diagnóstico supone un desafío, siendo muchos los pacientes en los que se establece una sospecha clínica de EVOP sin conseguir confirmación en ausencia de estudio histológico [43-45]. La EVOP presenta un curso agresivo y una pobre respuesta al tratamiento vasodilatador específico, con riesgo de desarrollar edema agudo pulmonar que puede ser grave y con una evolución fatal. La obstrucción postcapilar característica de esta enfermedad es la causa del aumento de la presión hidrostática y el desarrollo de edema agudo de pulmón que se produce tras la administración de vasodilatadores arteriales y de las áreas de hemorragia pulmonar que se pueden observar en las muestras histológicas [46].

Por lo tanto, el manejo de la EVOP difiere de otros subgrupos de HAP del grupo 1, pues requiere especial cuidado al iniciar tratamiento y necesita valoración en una unidad de trasplante pulmonar desde el diagnóstico [2].

En consecuencia, la EVOP tiene una mayor mortalidad que otros subgrupos de HAP. La supervivencia libre de trasplante es del 75% al año y 34% a los 3 años en EVOP no hereditario, y 63% al año y 32% a los 3 años en la EVOP hereditaria [43].

4.4.1. Características histológicas y fisiopatología

El estudio histológico se considera el *gold standard* para el diagnóstico de la EVOP. Las lesiones arteriales en la EVOP se parecen a las de la HAP, aunque no se ha descrito la presencia de lesiones plexiformes [29,47].

La característica patológica definitoria de la EVOP es la afectación difusa de vénulas y venas septales con fibrosis intimal que provoca estrechamiento y obliteración luminal [48-50]. Este remodelado puede variar desde tejido fibroso laxo con celularidad variable hasta lesiones escleróticas densas y paucielulares, posiblemente reflejo de distintos estadios de la enfermedad. También es característica la "arterialización" de las venas pulmonares, sin embargo, esta puede observarse en otras formas de hipertensión venosa pulmonar de larga duración, como la estenosis mitral [50].

Los capilares alveolares suelen estar dilatados y congestionados debido a la obstrucción postcapilar, e incluso puede producirse una franca angioproliferación [51]. Clásicamente la presencia de un proceso angioproliferativo a nivel capilar se había asociado a la presencia de hemangiomatosis capilar pulmonar (HCP), no obstante, estudios más recientes observan la existencia de afectación venular y capilar en la mayoría de los pacientes con EVOP y HCP, por lo que actualmente no se suele hacer distinción entre ambas entidades [2,57-58]

Otros hallazgos observados son: la presencia de pequeños granulomas, dilatación de vasos linfáticos, depósitos de hemosiderina en macrófagos alveolares debido a la presencia de hemorragia pulmonar oculta, edema intersticial más prominente en septos interlobulares, lo que eventualmente puede progresar a fibrosis (Figura 4) [48, 52].

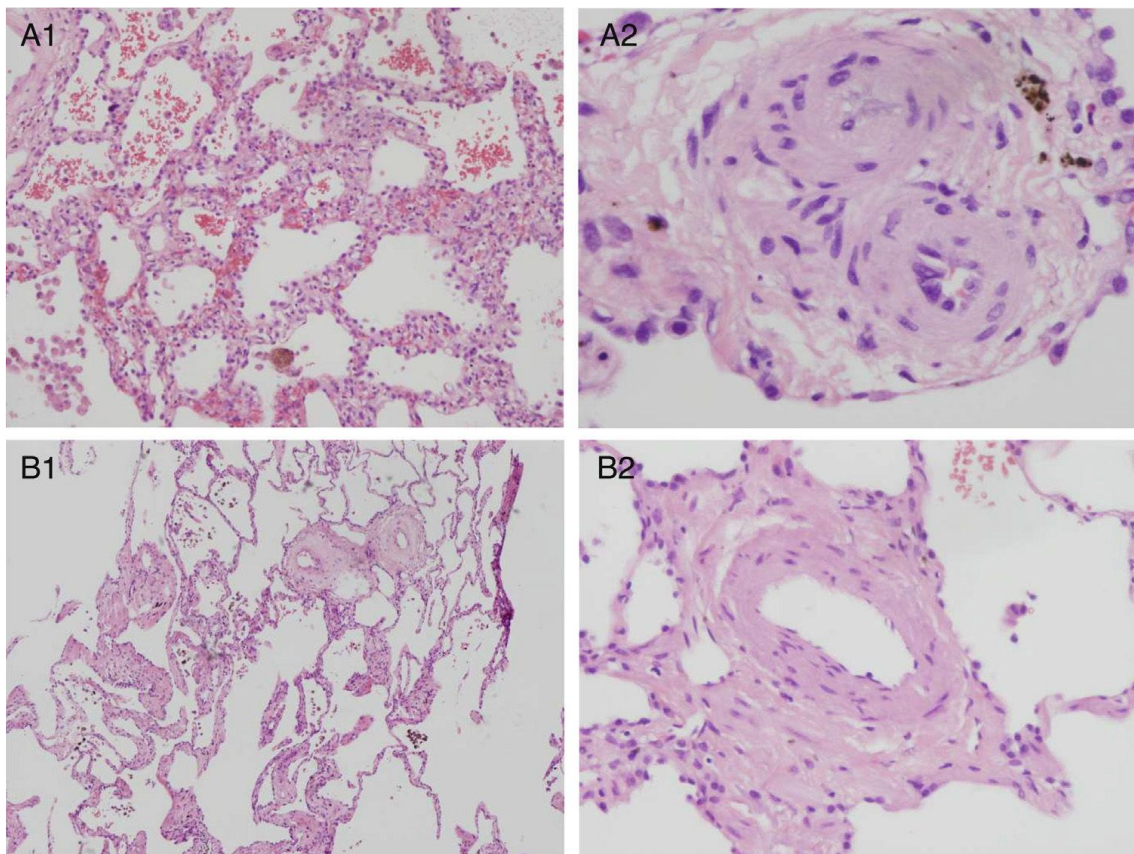


Figura 9. Hallazgos histopatológicos de pacientes con EVOP hereditaria. Tinción hematoxilina-eosina. A: estudio histológico pulmonar de paciente intolerante vasodilatadores. A1: aumento 4x. Se muestra un parénquima pulmonar con engrosamiento septal y hemangiomatosis capilar evidente. Macrófagos intraalveolares cargados de hemosiderina. A2: aumento 40x. Engrosamiento fibrótico venular. B: estudio histológico pulmonar de paciente tolerante a vasodilatadores. B1: aumento 4x. Engrosamiento septal menos marcado y difuso, hemangiomatosis capilar y macrófagos intraalveolares cargados de hemosiderina. Engrosamiento de pared de estructuras vasculares. B2: aumento 20x. Estructura vascular de pared engrosada. El septo alveolar en la zona periférica de la imagen presenta un grosor normal. (P.NavasTejedor et al./RevEspCardiol.2018;71(2):86-9492)

Los cambios histológicos y la consecuente elevación de presiones a nivel arterial, producen una sobrecarga de presión en el VD, que puede progresar al fallo del mismo al igual que en otros subgrupos de HAP.

Por otro lado, las alteraciones del lecho capilar y venular implican unas peculiaridades en la fisiopatología de la EVOP. Los vasodilatadores pulmonares específicos solo actúan a nivel arterial, es por ello que su inicio supone un riesgo de edema pulmonar en pacientes con EVOP. Pueden producir un aumento de presiones a nivel capilar y venular sobre el que estos fármacos no tienen efecto. Además, la afectación a nivel capilar, con reducción significativa del volumen capilar, y presencia de congestión, producen un deterioro de la difusión de gases, que se puede observar en la disminución severa de la DLCO y que conlleva una hipoxemia marcada.

4.4.2. Diagnóstico de la EVOP

El diagnóstico de la EVOP se considera un auténtico reto, pues con frecuencia las características clínicas y de las pruebas no invasivas son superponibles a otros subgrupos de HAP. Debido al mal pronóstico asociado a la EVOP es crucial diferenciar ambas entidades, no obstante, conseguir el diagnóstico de certeza de EVOP a menudo es difícil. La biopsia pulmonar está contraindicada debido a su elevada morbimortalidad, por lo que el diagnóstico histológico suele ser tardío, tras el fallecimiento o trasplante. Y en ausencia de estudio genético positivo, el diagnóstico de la EVOP se realiza con frecuencia tras el desarrollo de edema pulmonar.

Por lo tanto, es fundamental caracterizar mejor la EVOP, profundizar en el estudio de pruebas complementarias que permitan establecer una elevada sospecha para conseguir un diagnóstico precoz, y así poder realizar un manejo más adecuado de estos pacientes.

Clínica y exploración física

La mayoría de los pacientes con EVOP presentan síntomas relacionados con la elevación de las presiones pulmonares y la disfunción del VD, siendo la presentación clínica similar a la de la HAP. Se ha descrito una clase funcional más avanzada (NYHA III-IV) al diagnóstico, y mayor hipoxemia al esfuerzo en comparación con la HAPI [53-54]. Ambas características son inespecíficas y en la práctica no permiten la diferenciación de ambas entidades.

La presencia de acropaquías se ha relacionado con la EVOP, aunque no es patognomónico, y se asocia también a otros subgrupos que cursan con mayor hipoxemia como la HAP asociada a cardiopatías congénitas o a enfermedad pulmonar fibrótica [55].

La aparición de síntomas y signos de congestión pulmonar tras el inicio de tratamiento vasodilatador pulmonar específico en ausencia de elevación de la PCP es diagnóstica de EVOP, sin embargo, su frecuencia y severidad es variable en las escasas series reportadas.

Pruebas complementarias

- El ECG y ecocardiograma no han sido evaluados en pacientes con EVOP, y por tanto se desconoce si existen características diferenciales entre la EVOP y la HAP. Dada la accesibilidad a la ecocardiografía, la amplia información que ofrece, y su capacidad pronóstica en la HAP, es fundamental profundizar en las características ecocardiográficas de la EVOP como posible herramienta para su mejor diagnóstico.

- La TCMD juega un papel fundamental en el diagnóstico de la EVOP, como prueba no invasiva. Existen 3 hallazgos típicos que sugieren EVOP: 1) las líneas septales; 2) las opacidades en vidrio deslustrado y 3) las adenopatías mediastínicas. Se ha publicado que la asociación de estos 3 hallazgos tiene una especificidad del 100% para la EVOP, y una sensibilidad del 66%. Además, se ha postulado que la presencia de hallazgos típicos puede estar estrechamente relacionada con el riesgo de edema pulmonar asociado al tratamiento de la HAP [2]. Sin embargo, puesto que se trata de una patología muy poco prevalente, las series de pacientes publicadas son pequeñas y existen pocos trabajos acerca de las manifestaciones radiológicas de esta enfermedad.

- Las PFR son imprescindibles para establecer la sospecha inicial de EVOP. La disminución severa de la DLCO (<45%) es una característica típica de la EVOP, e infrecuente en otros subgrupos de HAP [29]. En consecuencia, existe una afectación muy severa del intercambio gaseoso, que se evidencia en la presencia frecuente de insuficiencia respiratoria en reposo, con desaturación severa durante el ejercicio. No obstante, la insuficiencia respiratoria más marcada también se observa en otras entidades como estadios avanzados de HAPI, cortocircuitos intracardiacos con shunt derecha-izquierda, o la HAP asociada a mutación en el gen TBX4 [56]. Por lo tanto, aunque la presencia de una DLCO reducida, hipoxemia e hipocapnia sugieren EVOP, no son patognomónicos de este subgrupo.

- El T6MM se utiliza habitualmente para la valoración funcional de los pacientes con EVOP, aunque su capacidad pronóstica no ha sido demostrada en este subgrupo.

- La PECP debido a su capacidad de valorar mecanismos fisiopatológicos subyacentes podría ser una herramienta interesante para evaluar pacientes con EVOP. No obstante, solo un estudio observacional que incluyó 8 pacientes con EVOP ha valorado su respuesta en la PECP, observando una peor clase funcional y mayor ineficiencia ventilatoria que en pacientes con HAP

[53]. Por lo tanto, se necesitan estudios más amplios que confirmen estos hallazgos y exploren un patrón ergoespirométrico característico en la EVOP.

- El CCD en pacientes con EVOP muestra una HP precapilar indistinguible de otros subgrupos de HAP del grupo 1, pues presenta una PCP normal, incluso en presencia de congestión pulmonar. Esto se debe a que los cambios en la vasculatura pulmonar se producen en pequeñas vénulas y capilares, mientras que la medida de la PCP refleja la presión en las grandes venas y en la aurícula izquierda que son normales en la EVOP. La valoración de la vasorreactividad no se recomienda en pacientes con EVOP ya que supone un riesgo de edema pulmonar agudo y no existe evidencia de respuesta al tratamiento con calcioantagonistas en este subgrupo [2,55].

4.5. Estratificación pronóstica

4.5.1. Escala de valoración pronóstica europea

Las guías europeas de práctica clínica recomiendan orientar el tratamiento de los pacientes con HAP en función de escalas de riesgo desde 2009. Inicialmente esta recomendación se realizó con un nivel de evidencia C. Tras los resultados de varios estudios que avalan esta estrategia, se ha modificado a nivel B en las últimas guías de 2022. Las variables incluidas en estas escalas tienen valor pronóstico, y reflejan la adaptación y función del VD, cuya insuficiencia es la principal causa de mortalidad en la HAP [59-60].

Nickel et al. observan que la clase funcional I o II, el índice cardiaco ≥ 2.5 L/min/m², el NT-proBNP < 1800 ng/L y la saturación venosa mixta O₂ $\geq 65\%$ durante el seguimiento estaban asociados a la supervivencia en pacientes con HAPI. Además, esta capacidad predictiva se mantenía al reevaluar estas variables en el seguimiento [61].

En los últimos años, estas escalas se han validado en varias poblaciones con HAP principalmente idiopática y hereditaria pero también asociada a conectivopatías, cardiopatías congénitas, tóxicas, o VIH. Estudios recientes observan que los pacientes que alcanzan el bajo riesgo en el seguimiento igualan su supervivencia a aquellos que se encuentran en bajo riesgo al diagnóstico y lo mantienen en el seguimiento [62-65]. De igual manera, ocurre con el riesgo intermedio y alto en el seguimiento. No obstante, en la mayoría de estos estudios la EVOP no está incluida o está infrarrepresentada, por lo que no se pueden extrapolar los resultados a este subgrupo.

Las guías europeas proponen dos modelos para evaluar el pronóstico, en función de si la valoración se realiza al diagnóstico (modelo en 3 estratos) o durante el seguimiento (modelo en 4 estratos) [2].

La valoración completa del riesgo basal en tres estratos incluye: la presencia de síntomas y su velocidad de instauración; parámetros de laboratorio; una valoración funcional, ecocardiográfica y hemodinámica; y el estudio por resonancia magnética (Tabla 4). Esta escala se ha aplicado mediante diferentes métodos, el más extendido es el método COMPERA que da una puntuación del 1 al 3 a cada parámetro, y posteriormente realiza una media aritmética [63]. En función del resultado se establecen 3 categorías de riesgo: bajo, intermedio o alto riesgo, asociadas a una mortalidad al año <5%, 5-20% y >20%, respectivamente.

Variables	Bajo	Intermedio	Alto
Puntos	1	2	3
Signos de insuficiencia cardiaca derecha	Ausentes	Ausentes	Presentes
Progresión de síntomas y manifestaciones clínicas	No	Lenta	Rápida
Síncope	No	Síncope ocasional	Síncope repetido
Clase funcional (OMS)	I-II	III	IV
Test de 6 minutos marcha (metros)	>440	165-440	<165
Prueba de esfuerzo cardiopulmonar	VO2 pico > 15 ml/min/kg (> 65% previsto) VE/VCO2 > 36	VO2 pico 11-15 ml/min/kg (35- 65% previsto) VE/VCO2 36-44	VO2 pico < 11 ml/min/kg (< 35% previsto) VE/VCO2 > 44
Biomarcadores: BNP o NT ProBNP	BNP < 50 ng/l NT-proBNP < 300 ng/l	BNP 50-800 ng/l NT-proBNP 300-1100 ng/l	BNP > 800 ng/l NT-proBNP > 1100 ng/l
Ecocardiografía	Área AD < 18 cm2 TAPSE/PSAP > 0,32 mm/mmHg Sin derrame pericárdico	Área AD 18-26 cm2 TAPSE/PSAP 0,19-0,32 mm/mmHg Derrame pericárdico mínimo	Área AD > 26 cm2 TAPSE/PSAP < 0,19 mm/mmHg Derrame pericárdico moderado o grande
Resonancia magnética Cardíaca	FEVD > 54% iSV > 40 ml/m2 iVTSVD < 42 ml/m2	FEVD 37-54% iSV 26-40 ml/m2 iVTSVD 42-54 ml/m2	FEVD < 37% iSV < 26 ml/m2 iVTSVD > 54 ml/m2
Hemodinámica	PAD < 8 mmHg IC ≥ 2,5 l/min/m2 iSV > 38 ml/m2 SvO2 > 65%	PAD 8-14 mmHg IC 2,0-2,4 l/min/m2 iSV 31-38 ml/m2 SvO2 60-65%	PAD > 14 mmHg IC < 2,0 l/min/m2 iSV < 31 ml/m2 SvO2 < 60%

Tabla 4. Evaluación pronóstica basal en Hipertensión Arterial Pulmonar. Escala invasiva en 3 estratos. AD: auricular derecha; BNP: péptido natriurético de tipo B; OMS: Organización Mundial de la Salud; FEVD: fracción de eyección del ventrículo derecho; HAP: hipertensión arterial pulmonar; IC: índice cardiaco; iSV: índice volumen latido; iVTSVD: índice de volumen telesistólico ventricular derecho; NT-proBNP: fracción N-terminal del propéptido natriurético tipo B; PAD: presión auricular derecha; PSAPs: presión sistólica arterial pulmonar;SVO2: saturación de oxígeno en sangre venosa mixta; TAPSE: desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídeo; VE/VCO2: equivalente ventilatorio de dióxido de carbono; VO2: consumo de oxígeno.

Se ha elaborado una escala simplificada no invasiva con el objetivo de conseguir una herramienta sencilla y útil en la práctica clínica habitual. Esta versión está compuesta tan solo de 3 ítems (la clase funcional, la distancia en el T6MM, y el BNP o NT-ProBNP). Su capacidad

pronóstica ha sido validada en diferentes registros: Swedish Pulmonary Arterial Hypertension Registry (SPAHR), del Comparative Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPERA) y del French Pulmonary Hypertension Registry (FPHR).

Para la realización de la valoración pronóstica en el seguimiento, las guías europeas proponen una escala en 4 niveles constituida por 3 ítems (la clase funcional, la distancia en el T6MM, y BNP o NtProBNP), que reciben de 1 a 4 puntos según su valor [63-64]. Se clasifica al paciente en bajo, intermedio-bajo, intermedio-alto o alto riesgo en función de la media aritmética obtenida en los 3 ítems (Tabla 5).

Variables	Bajo	Intermedio-Bajo	Intermedio-Alto	Alto
Puntos	1	2	3	4
Clase funcional (OMS)	I-II	-	III	IV
Test de 6 minutos marcha (metros)	>440	320-439	165-319	<165
BNP	<50	50-199	200-800	>800
NT-ProBNP	<300	300-649	650-1100	>1100

Tabla 5. Valoración pronóstica en el seguimiento de la Hipertensión arterial pulmonar. Escala de valoración pronostica europea en 4 estratos. BNP: péptido natriurético de tipo B; NT-proBNP: fracción N-terminal del propéptido natriurético tipo B.

4.5.2. Escala de valoración pronóstica americana

La escala americana REVEAL dispone de varias versiones que se han actualizado y validado en los últimos años. El REVEAL 2.0 incluye 13 variables, tanto modificables como no modificables, a las que se les da una puntuación, la suma de la misma oscila entre 0 y 23 puntos (Tabla 6). Basándose en la mortalidad a un año. Una puntuación de 0-6 se considera bajo riesgo (supervivencia \geq 94%), de 7 u 8 riesgo intermedio (supervivencia 70-94%) y mayor o igual a 9 alto riesgo (supervivencia <70%) [65-66].

Recientemente se validó una versión simplificada (REVEAL Lite 2.0) que solo incluye 6 parámetros, excluyendo parámetros no modificables y la valoración invasiva (Tabla 6). La puntuación obtenida varía de 1 a 14 puntos. Una puntuación entre 1 y 5 se considera bajo riesgo, entre 6 y 7 riesgo intermedio, y mayor o igual a 8 alto riesgo [67].

Parámetro	REVEAL 2.0 (13 variables)	REVEAL LITE (6 variables)
Etiología	Enfermedad del tejido conectivo: +1 Portopulmonar: +3 Hereditaria: +2	-
Demografía	Varón >60 años: +2	-
Insuficiencia renal	FG<60ml/min/1.73m2 o definido por juicio clínico si el FG no está disponible: +1	FG<60ml/min/1.73m2 o definido por juicio clínico si el FG no está disponible: +1
CF NYHA	I: -1 II: 0 III: +1 IV: +2	I: -1 II: 0 III: +1 IV: +2
Ingreso por cualquier causa en los 6 meses previos	+1	-
Signos vitales	TAS<110mmHg: +1 FC>96lpm: +1	TAS<110mmHg: +1 FC>96lpm: +1
Test de 6 minutos marcha (metros)	>440: -2 320-440: -1 165-320: 0 <165: +1	>440: -2 320-440: -1 165-320: 0 <165: +1
BNP o NT-proBNP	BNP < 50 pg/mL o NT-proBNP < 300 pg/mL: -2 BNP 200-< 800 pg/mL: +1 BNP >800 pg/mL o NT-proBNP >1100 pg/mL: +2	BNP < 50 pg/mL o NT-proBNP < 300 pg/mL: -2 BNP 200-< 800 pg/mL: +1 BNP >800 pg/mL o NT-proBNP >1100 pg/mL: +2
Ecocardiograma	Derrame pericárdico: +1	-
PFR	DLCO<40%: +1	-
Hemodinámica	PAD>20mmHg: +1 RVP<5uW: -1	-
Puntuación total	Suma de los anteriores +6	Suma de los anteriores +6

Tabla 6. Escalas de valoración pronóstica americana: REVEAL 2.0 y REVEAL LITE. BNP: péptido natriurético de tipo B; CF-NYHA Clase funcional de la New York Heart Association; DLCO Difusión de dióxido de Carbono; FC Frecuencia Cardíaca; FG Filtrado Glomerular; NT-proBNP: fracción N-terminal del propéptido natriurético tipo B; PAD: Presión en aurícula derecha; PFR: Pruebas de función respiratoria; RVP: Resistencias Vasculares Pulmonares; TAS Tensión arterial sistólica;

4.6. Tratamiento de la HAP

4.6.1. Tratamiento farmacológico

Los principales fármacos disponibles para el tratamiento de la HAP actúan a nivel de las vías metabólicas implicadas en la fisiopatología de la enfermedad [2].

En pacientes con HAPI, HAPH y asociada a tóxicos con test vasodilatador agudo positivo se recomienda inicio de calcioantagonistas a dosis altas, y confirmar la adecuada respuesta incluido un CCD en 3-6 meses [68].

Para el tratamiento del resto de pacientes disponemos de varios medicamentos aprobados que actúan fundamentalmente en 3 vías metabólicas:

- 1) Vía de la endotelina: antagonistas de los receptores de la endotelina (ARE): ambrisentan, bosentan, macitentan).
- 2) Vía del óxido nítrico: los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 iDP5 (Sildenafil y Tadalafilo), estimulador del guanilato ciclasa soluble (Riociguat).
- 3) Vía de la prostaciclina: los análogos de prostaciclina (beraprost, epoprostenol, iloprost, y treprostnil) y el agonista de los receptores IP de prostaciclina (Selexipag y Ranelipag).

Recientemente, se han publicado los resultados del ensayo clínico STELLAR. Se trata de un estudio en fase III que evalúa la eficacia de sotatercept, un fármaco que actúa en la vía de TGF- β restaurando el balance entre la actividad pro y anti proliferativa, observando una mejoría clínica, hemodinámica y pronóstica. De esta forma se posiciona como cuarta vía de actuación en la HAP [69].

El tratamiento debe ajustarse en función de perfil de riesgo con el objetivo de conseguir la situación de riesgo bajo. En pacientes en riesgo bajo o intermedio al diagnóstico se recomienda el inicio de doble terapia oral con iDP5 y ARE, salvo excepciones como la coexistencia de comorbilidades cardiopulmonares en los que se podría plantear el inicio con un único fármaco, o pacientes con sospecha de EVOP [2, 70]. En pacientes en riesgo alto debe iniciarse triple terapia que incluya un prostanoides sistémico y valorar necesidad de trasplante pulmonar. Se debe reevaluar la situación de riesgo de forma rutinaria cada 3-6 meses, y ajustar el tratamiento en función de ello [71].

La EVOP presenta una respuesta limitada al tratamiento con vasodilatadores pulmonares específicos. Aunque se han reportado casos de mejoría clínica, debe emplearse con especial cuidado debido al riesgo de edema pulmonar. No existen recomendaciones específicas para el tratamiento de la EVOP, debido a que estos pacientes han sido excluidos de los ensayos clínicos. Es por ello que el manejo se basa en la experiencia de cada centro, y debe llevarse a cabo en centros de referencia de HAP.

4.6.2. Trasplante Pulmonar

El trasplante pulmonar debe considerarse en aquellos pacientes que se encuentran en estadios avanzados, en situación de alto riesgo a pesar de la optimización de tratamiento médico. No obstante, en el caso de los pacientes con EVOP se recomienda remitirlos al diagnóstico, debido a la mala respuesta al tratamiento y el mal pronóstico de esta enfermedad [2].

La decisión de incluir a un paciente en lista de espera de trasplante pulmonar (LETP) requiere una valoración compleja de muchos factores, y supone en muchas ocasiones un reto [72-73]. La Organización Nacional de Trasplante en España reconoce 2 tipos de trasplante pulmonar:

- Urgente: para pacientes en alto riesgo, con posibilidad de fallecimiento en días. Estos pacientes presentan una priorización para la asignación de un donante compatible
- Electivo: resto de pacientes

La inclusión en uno u otro grupo depende del cálculo del grado de severidad de la patología en base a diferentes criterios que dependen de cada enfermedad. En caso de inestabilidad (insuficiencia cardíaca refractaria, shock cardiogénico refractario o insuficiencia respiratoria refractaria) puede indicarse soporte con un oxigenador por membrana extracorpórea (ECMO).

4.7. Bases genéticas de la HAP

4.7.1. Generalidades del estudio genético

La base de la genética se asienta en unos principios descritos a mediados del siglo XIX por un monje agustino llamado Gregor Mendel, desde entonces y sobre todo en las últimas décadas ha habido un gran avance en el descubrimiento de los mecanismos genéticos asociados a diferentes enfermedades. El descubrimiento de un sustrato genético en múltiples patologías, incluida la HAP, ha supuesto una mejoría en el diagnóstico y el manejo clínico de las mismas.

El ADN es decodificado para formar ARN mensajero (transcripción), compuestos ambos por nucleótidos. Un codón es un conjunto de 3 nucleótidos. En los ribosomas, cada codón de ARN mensajero se traduce en un aminoácido (traducción), y el conjunto de aminoácidos formará una proteína. El gen es la secuencia de nucleótidos que codifica una macromolécula. Un alelo es cada una de las 2 variantes de un gen que tiene cada individuo y que es heredada de cada uno de los progenitores [74].

Una alteración de la secuencia de nucleótidos del ADN, puede producir cambios en la proteína resultante y en su función. En la mayoría de las enfermedades hereditarias los cambios en la secuencia de ADN afectan solo a un gen (anomalías monogénicas o variante genéticas). Las anomalías que afectan a una porción mayor de ADN o cromosómicas son en muchas ocasiones incompatibles con la vida.

Las variantes genéticas pueden producirse por 1) Sustitución de un nucleótido por otro, dando lugar al mismo aminoácido (mutación silenciosa), a otro aminoácido lo cual puede conllevar cambios significativos en la proteína o no (missense), o a un codón de parada que detiene la transcripción (nonsense); y 2) inserciones o deleciones de nucleótidos que pueden cambiar la pauta de lectura y con frecuencia conllevan la formación de proteínas no funcionales. En función de las consecuencias en la proteína y de su capacidad de producir enfermedad clasificamos las variantes en benignas, probablemente benigna, probablemente patogénica, patogénica o de significado incierto [75].

El término polimorfismo hace referencia a variantes genéticas frecuentes en una misma población o etnia, sin consecuencias relevantes para su salud, como por ejemplo los grupos sanguíneos.

Existen 3 tipos de patrones de herencia: mendeliana, mitocondrial y multifactorial. Conocer el patrón de herencia de una enfermedad es crucial para predecir el riesgo que tiene una pareja de engendrar un hijo enfermo, y por tanto de realizar un correcto consejo genético.

El patrón de mendeliano es el más habitual en las variantes asociadas a la HAP, y podemos diferenciar:

- Herencia autosómica dominante: para la expresión de una característica heredable es suficiente que el descendiente reciba el alelo de uno solo de sus progenitores (heterocigoto). En este supuesto observamos enfermos en todas las generaciones. Y en caso de un progenitor no afecto y otro portador en heterocigosis el riesgo de padecer la enfermedad en la descendencia es del 50%.

- Herencia autosómica recesiva: para la expresión de la enfermedad es necesario que ambos alelos se encuentren mutados, pudiendo presentar la misma mutación (homocigosis), o mutaciones diferentes en cada alelo del mismo gen (heterocigosis compuesta). En estas enfermedades es necesario que ambos progenitores presenten al menos un alelo mutado, siendo más habitual en familias con consanguineidad y en las que ninguno de los progenitores presente la enfermedad. En el caso de que ambos progenitores sean portadores de un alelo mutado, el riesgo de padecer la enfermedad en la descendencia será de un 25%.

La penetrancia es la proporción de una población que expresa el fenotipo entre todos los que presentan un genotipo de un alelo determinado. De tal forma que en caso de penetrancia completa todos los portadores del alelo mutado presentarían la enfermedad. Por otro lado, hablamos de expresividad variable cuando existen variaciones en el fenotipo entre pacientes con el mismo genotipo.

Existen varios métodos para la realización de estudios genéticos:

- La técnica de Sanger permite el estudio de un gen concreto por lo que es útil en el estudio de una mutación ya conocida, como por ejemplo en el despistaje de familiares.
- Los paneles NGS (Next-Generation DNA Sequencing) incluyen múltiples genes de forma paralela.
- El análisis completo del exoma (Whole exome sequencing o WES) o el análisis completo del genoma (Whole-genome sequencing), permite un estudio de mayor material genético, por lo que su uso es más frecuente en investigación [74].

4.7.2. Variantes genéticas asociadas a la HAP

En 1954, Dresdale et al., describen por primera vez un caso de HAP con afectación familiar [76]. No es hasta el año 2000 cuando se identifica la presencia de variantes patogénicas en el gen BMPR2 (bone morphogenetic protein receptor type 2) como causante de HAP familiar [77].

El gen BMPR2 es el gen que con mayor frecuencia se asocia a la HAP heredable (10-20 % de los pacientes con HAPI, y 70-80% de los pacientes con HAP familiar). Su patrón de herencia es autosómico dominante con una baja penetrancia (14% en varones y 42% en mujeres) [78-80]. Este gen codifica un receptor de tipo II (BMPRII) perteneciente a la superfamilia del factor de crecimiento transformante beta (TGF- β). El receptor BMPRII desempeña un papel crítico en la

regulación del crecimiento, la diferenciación y la apoptosis de varios tipos celulares, como las células endoteliales y las células musculares de la arteria pulmonar.

Varios genes han demostrado su relación con formas de HAP familiar (Tabla 7), presentando la mayoría un patrón de herencia autosómico dominante con penetrancia variable. Varios de ellos codifican proteínas de la cascada de señalización del TGF- β , como el SMAD 1 o el SMAD 4. Los genes ENG y ACVLR1 han demostrado su implicación en la HAP asociada a la telangiectasia hemorrágica hereditaria [81]. Debemos destacar el gen TBX4 que se ha relacionado con el Síndrome de Patella en la infancia, pero además se ha descrito la asociación con afectación pulmonar intersticial, y una disminución significativa de la DLCO. No obstante, las mutaciones en este gen no se han asociado a un comportamiento venooclusivo [56, 82].

Elevado nivel de evidencia	Bajo nivel de evidencia
BMPR2, EIF2AK4, TBX4, ATP13A3, GDF2, SOX17, AQP1, ACVLR1, SMAD9, ENG, KCNK3, CAV1	SMAD4, SMAD1, KLF2, BMPR1B, KCNA5

Tabla 7. Clasificación de las variantes genéticas asociadas a la HAP de acuerdo al nivel de evidencia como genes causales de HAP. 6º Simposio mundial de hipertensión pulmonar.

Hasta el momento, solo el gen EIF2AK4 (eukaryotic translation initiation factor 2 alpha kinase 4) ha demostrado su relación con la EVOP. A diferencia del resto de genes descritos, presenta un patrón de herencia autosómico recesivo con penetrancia completa [83-85].

Actualmente, se recomienda la realización de estudio genético en pacientes con HAP, pues la presencia de mutaciones genéticas tiene implicaciones en el diagnóstico de HAP, pero también se asocia a características diferenciales en función del gen afectado [81,86-87]. En este ámbito se recalca la importancia de ofrecer un adecuado consejo genético tanto al paciente como a sus familiares [88].

El proyecto multicéntrico español de genética en HAP nace en noviembre de 2011, manteniéndose activo en la actualidad. Sus principales objetivos son establecer la prevalencia de las variantes genéticas en pacientes con HAP, caracterización de la expresividad y penetrancia de las distintas alteraciones genéticas (según gen afectado, tipo y localización de mutación) relacionadas con la HAP y su implicación pronóstica.

4.7.3. Estudio genético en la EVOP

En 1988 Langleben et al. describen el primer caso de HCP familiar, sospechando ya en ese momento un patrón de herencia autosómico recesivo [89]. En 2014 se demostró la implicación del gen EIF2AK4 en las formas familiares de EVOP [83-85]. En los escasos estudios publicados, se observa la presencia de una variante patogénica bialélica en el gen EIF2AK4 en todos los casos de EVOP familiar y en el 9-25% de los EVOP esporádicos confirmados histológicamente [88-90]. Es por ello que la sensibilidad del estudio genético es relativamente baja sobre todo en pacientes de edades avanzadas [87,90].

El gen EIF2AK4 codifica una serina-treonina kinasa, General Control Non-derepressible 2 (GCN2). La GCN2 interviene en la regulación de la respuesta al estrés, promueve la tolerancia inmunológica a través de la inhibición de la respuesta inflamatoria a la apoptosis. La presencia de variantes patogénicas en EIF2AK4 produce una pérdida de función de GCN2, impidiendo la fosforilación de la subunidad alfa de "eukaryotic initiation factor 2" (eIF2 α), el cual desarrolla un papel fundamental en el metabolismo de los aminoácidos en respuesta a la privación de nutrientes [48, 87].

El mecanismo por el que se produce la hipertensión pulmonar no es bien conocido, estudios en ratones han observado que la ausencia bialélica de EIF2AK4 produce un incremento de la respuesta inflamatoria al estrés en el intersticio, y secundariamente hay una disminución de la autofagia y un aumento del estrés oxidativo. Esto sugiere que un mecanismo similar afecta los vasos pulmonares produciendo fibrosis intimal y proliferación endotelial. Además, la pérdida de función bialélica de EIF2AK4 conlleva la disminución de TRIB3 (Tribbles-like protein 3), la cual inhibe la respuesta celular mediada por BMP. Bajo esta hipótesis la afectación de EIF2AK4 puede producir consecuencias similares a la afectación de BMPR2 o SMAD9 [92-93].

El patrón de herencia de las mutaciones en el gen EIF2AK4 es autosómico recesivo, por lo que se necesita una mutación bialélica para expresar la enfermedad (homocigosis o heterocigosis compuesta), y la presencia de una única variante patogénica no se ha relacionado con el desarrollo de EVOP [94]. Se ha descrito una penetrancia completa, es decir, todos los pacientes portadores de una mutación bialélica en el gen EIF2AK4 desarrollarán la enfermedad. Es por ello que su presencia se considera diagnóstica de EVOP.

4.8. Situación de la EVOP en España

4.8.1. Antecedentes de la EVOP en España

En 2014, J. Tenorio et al. describen 5 familias de etnia romaní en España con EVOP hereditaria, con al menos un caso afecto, y con la peculiaridad de ser todos portadores de la misma variante patogénica (c.3344C>T (p.P1115L)) en homocigosis [85].

Posteriormente, se amplió el estudio de esta cohorte con 18 pacientes (9 casos índice y 9 familiares afectados) portadores de la mutación fundadora en homocigosis en el gen EIF2AK4. La particularidad de esta serie radica en que todos los pacientes pertenecían a la etnia romaní, con presencia de una elevada consanguineidad, edad joven de reproducción y multiparidad; además de un pronóstico infausto, y en parte determinado por la tolerancia o no a tratamiento vasodilatador [45]. El presente trabajo continua y amplía estos datos iniciales

4.8.2. Características de la población romaní

La población romaní es la mayor minoría étnica en Europa. Sus orígenes están mal documentados, pero los datos lingüísticos, antropológicos y genéticos han demostrado un origen sudasiático de los romaníes con una posterior diáspora hacia el continente europeo entre el año 300 a.C. y el 600 d.C [95].

El primer documento conocido sobre los romaníes en España data del 12 de enero de 1425, durante el reinado de Alfonso V de Aragón. En la actualidad se estima que entorno 750.000 romaníes habitan en España, principalmente en Andalucía. No obstante, no se dispone de datos concretos ya que desde 1783 la Real Pragmática prohibió la recogida de datos en referencia a la etnia romaní en documentos oficiales [96-97].

Probablemente se trata de la minoría étnica que mantiene mayores diferencias culturales con la mayoría. A pesar de que la población romaní con frecuencia ha adoptado el idioma, la fe y las costumbres de sus vecinos, conservan un fuerte vínculo con su tradición y su identidad.

El régimen matrimonial de los romaníes españoles ha sido habitualmente un matrimonio temprano, con una orientación profundamente pronatalista, considerando los hijos como el principal bien que produce el matrimonio. Además, idealmente, el matrimonio es endogámico, y con frecuencia entre parientes cercanos. Un estudio antropológico realizado en Granada en 2008 analizó el parentesco de 1319 matrimonios observando una elevada endogamia, siendo un 25% matrimonios entre primos hermanos, un 20% entre primos segundos, y un 35% parejas

con otro parentesco (primos terceros, hijo/a de primo/a hermano, hijo/a de primo/a segundo, etc.). Además, casi la mitad de los matrimonios consanguíneos tenían más de un lazo de parentesco (46%), y hasta el 12% presentaban más de 4 nexos [98-100].

Consecuencias genéticas

La variedad de patrones genéticos interpoblacionales es el resultado de diferencias demográficas e históricas, las cuales de forma gradual determinan la distribución de las variantes genéticas [101-102]. Los efectos fundadores y cuellos de botella tienen un efecto relevante en la presencia de variantes raras potencialmente dañinas, lo cual ha sido descrito en distintas poblaciones con elevada endogamia, como en etnias minoritarias en Canadá, Groenlandia o el norte de África [103-105].

La compleja historia demográfica de los romaníes ha tenido un impacto polifacético en su genoma, observando dos fuerzas demográficas equilibradas que desempeñan un papel fundamental.

- 1) Por un lado, ha sido una población perseguida política y socialmente a lo largo de la historia, y con una elevada endogamia, que ha desembocado en frecuentes fenómenos de cuello de botella, limitando la diversidad génica de dicha etnia. De esta manera se ha observado una mayor frecuencia de alelos asociados a determinadas enfermedades genéticas como puede ser el glaucoma congénito [106]
- 2) Por otro lado, la mezcla génica con otras culturas, consecuencia de los frecuentes fenómenos de dispersión, ha enriquecido su carga génica y disminuido los fenómenos fundadores deletéreos. En algunos estudios genómicos con muestras pequeñas se ha observado la presencia de similitudes en diversos alelos y patrones de desequilibrio del ligamiento con poblaciones europeas [107].

Por lo tanto, existen muchos factores que influyen en el genoma de la población romaní, siendo los estudios disponibles limitados. Son necesarios más estudios que permitan ampliar el conocimiento sobre estos fenómenos y sus consecuencias en esta población.

5. Hipótesis

Basados en la evidencia científica disponible hasta la actualidad en relación a la EVOP, se proponen las siguientes hipótesis:

HIPÓTESIS A: Los factores genéticos influyen en la forma de presentación y desarrollo de las distintas formas de hipertensión pulmonar. Por ello, los pacientes con EVOP heredable asociada a la mutación bialélica en el gen EIF2AK4 presentan características fenotípicas diferentes a los pacientes con EVOP no heredable.

HIPÓTESIS B: La EVOP heredable presenta un patrón de herencia autosómico recesivo y penetrancia completa. Debido a su evolución agresiva, es especialmente relevante la realización de un adecuado cribaje familiar. Las características socioculturales singulares de los pacientes con EVOP heredable en España, pueden dificultar el desarrollo de protocolos de consejo genético apropiados.

HIPÓTESIS C: A pesar de sus peculiaridades, la EVOP es una enfermedad difícil de diagnosticar en ausencia de estudio histológico o presencia de mutación bialélica en el gen EIF2AK4. Existen herramientas que pueden apoyar el diagnóstico de EVOP hereditaria y no hereditaria.

La prueba de esfuerzo cardiopulmonar evalúa el mecanismo fisiopatológico de la limitación de la capacidad funcional, presentando un patrón diferencial en la EVOP en comparación con otros subgrupos de HAP.

La TCMD puede mostrar características radiológicas típicas de EVOP, que la diferencien de pacientes con otros tipos de HAP. Además estas características pueden presentar diferente distribución y severidad en la EVOP hereditaria y no hereditaria.

HIPÓTESIS D: Los pacientes con EVOP presentan un peor pronóstico que otros subgrupos de HAP. Las escalas pronósticas disponibles, utilizadas para guiar el tratamiento de los pacientes, no están validas en población con EVOP. Además, el manejo terapéutico y su evolución no están establecidos. Por ello, es necesaria la adaptación de las escalas y algoritmos terapéuticos utilizados en HAP para su aplicación en la EVOP.

6.Objetivos

OBJETIVO PRINCIPAL

1. Establecer las características epidemiológicas, clínicas y hemodinámicas de los pacientes con EVOP en España, en función del sustrato genético subyacente. (Hipótesis A)

OBJETIVOS SECUNDARIOS

2. Establecer la aplicabilidad de los protocolos de consejo genético en pacientes con EVOP (Hipótesis B).
3. Establecer un patrón clínico y ergoespirométrico característico de la EVOP, que refuerce el diagnóstico no invasivo de los pacientes con EVOP (Hipótesis A y C)
4. Analizar la frecuencia de hallazgos radiológicos típicos de EVOP en la TCMD, estableciendo un patrón radiológico característico en pacientes con EVOP heredable y no heredable. (Hipótesis A y C).
5. Valorar la aplicabilidad de las escalas pronósticas utilizadas en la HAP en la EVOP. (Hipótesis D)
6. Describir la evolución los pacientes con EVOP, y analizar la respuesta al tratamiento vasodilatador pulmonar específico. (Hipótesis D)

7. Material y métodos

Esta tesis se centra en el estudio de la enfermedad venooclusiva en España y sus características en función de la presencia de mutación en el gen EIF2AK4. Dada la baja incidencia de la enfermedad, y la dificultad para su diagnóstico, se diseñó un estudio observacional multicéntrico y ambispectivo con el objetivo de conseguir un mayor tamaño muestral. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de EVOP, a los que se les hubiera realizado estudio genético que incluyera el gen EIF2AK4. Este gen fue descrito en 2014, y es el único gen con asociación a la EVOP en la actualidad.

Dentro del estudio de la EVOP en España se realizó una descripción inicial de los primeros pacientes diagnosticados de EVOP hereditario [45]. El presente trabajo es una continuación de esta investigación. Se estudiaron las características clínicas, funcionales, hemodinámicas, ecocardiográficas, y radiológicas, de los pacientes con EVOP en función del genotipo que presentasen. Se analizó el manejo terapéutico de la EVOP en España según la práctica clínica habitual, su pronóstico y evolución hasta diciembre de 2022.

Debemos destacar que, se trata de un estudio con una recogida de datos predominantemente retrospectiva. Esto asociado a la rareza de la enfermedad y su corta esperanza de vida, conlleva que los subestudios que analizan pruebas de imagen y funcionales, excluyeron aquellos pacientes en los que no se disponía de las pruebas en nuestro centro.

Además, es importante recalcar, que este estudio se enmarca dentro del proyecto español multicéntrico de genética en HAP que nace en noviembre de 2011, dirigido por la Dra Pilar Escribano Subías de la Unidad de Hipertensión Pulmonar del Hospital 12 de Octubre de Madrid. Dicha unidad es centro de referencia nacional CSUR del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social (Centros, Servicios y Unidades de Referencia) y miembro de las Redes Europeas de Referencia de la Comisión Europea (European Reference Network). Este proyecto ha recibido subvenciones públicas a través de con Fondos de Investigación en Salud del Instituto de Investigación Carlos III: Bases genético-moleculares de la hipertensión arterial pulmonar y su expresión fenotípica en la población española (Fondo de Investigación en Salud. Instituto Carlos III. Ministerio de Economía y Competitividad. PI 15/02012) y Bases Genético Moleculares de la Medicina de Precisión en la Hipertensión Arterial Pulmonar. (Fondo de Investigación en Salud. Instituto Carlos III. Ministerio de Economía y Competitividad. PI 18/01233).

El doctorando ha participado como miembro de la Unidad de HAP del Hospital Universitario 12 de Octubre, tanto en la atención y gestión de los pacientes con HAP, aportando pacientes en la base de datos de dicha unidad, elaboración de los diferentes protocolos de actuación clínica, proyectos de investigación y docencia.

El estudio se ajusta a los principios de la declaración de Helsinki y a la Ley de Protección de Datos personales, habiendo sido aprobado para el comité ético de los centros participantes. Todos los pacientes y familiares estudiados, o los tutores legales en el caso de menores de edad, han otorgado su consentimiento informado por escrito previamente para la participación en este proyecto.

7.1. Población a estudio

Se incluyeron en el estudio aquellos pacientes pertenecientes al Registro Español de Hipertensión Arterial Pulmonar (REHAP), o al Registro Pediátrico de Pacientes con Hipertensión Pulmonar (REHIPED), con diagnóstico de certeza de EVOP a los que se les hubiera realizado un estudio genético que incluyera el gen EIF2AK4.

El diagnóstico de HAP se realizó mediante cateterismo cardiaco derecho, y según las recomendaciones de las Guías europeas de diagnóstico y tratamiento de la Hipertensión pulmonar publicadas en 2022.

El diagnóstico de sospecha de EVOP se estableció ante la presencia de hipertensión pulmonar precapilar, asociando características radiológicas típicas y reducción de la difusión de monóxido de carbono (DLCO) menor de 60%. En todos los pacientes se descartó la presencia de enfermedad parenquimatosa pulmonar mediante TCMD y pruebas de función respiratorias (PFR).

El diagnóstico de certeza de EVOP se consideró ante la presencia adicional de una de las siguientes características:

- Portadores de variante patogénica bialélica en el gen EIF2AK4 (EVOP heredable)
- Confirmación histológica mediante el estudio de pulmones explantados durante el trasplante pulmonar o necropsia.

- Presencia de los 3 hallazgos típicos de EVOP en TCMD: Opacidades pulmonares en vidrio deslustrado, presencia de líneas septales, y adenopatías mediastínicas e hiliares de tamaño patológico.
- Desarrollo de edema agudo pulmonar tras tratamiento vasodilatador pulmonar en ausencia de elevación de presiones de llenado del ventrículo izquierdo.

Fueron excluidos los siguientes pacientes:

- 1) Pacientes a los que no se les había realizado estudio genético que incluyera el gen EIF2AK4 por no poder ser subclasificados como hereditarios o no hereditarios.
- 2) Pacientes sin desarrollo de HP precapilar en el momento de finalizar la inclusión de pacientes.
- 3) Pacientes con sospecha de EVOP (con HAP y DLCO reducida) pero sin criterios que permitieran el diagnóstico de certeza, ante la incertidumbre en su diagnóstico.
- 4) Pacientes con enfermedades del tejido conectivo, por sus características diferenciales y afectación multiorgánica inherente a la enfermedad de base.

La recogida de las características basales se realizó mediante los registros REHAP y REHIPED, que incluyen variables demográficas y clínicas, datos analíticos, ecocardiográficos y hemodinámicos. Además, contiene información del tratamiento recibido por los pacientes, y del estado al final del seguimiento (trasplante, fallecimiento - y su causa - o seguimiento en curso).

7.2. Estudio genético

Desde septiembre de 2011, se ofrece el estudio genético a todos los pacientes con HAP, incluyendo pacientes con EVOP del REHAP y REHIPED.

Desde el año 2011 hasta la actualidad, en el marco del proyecto de genética en la HAP en España, se han realizado diferentes técnicas moleculares de cara a buscar las bases genéticas de la enfermedad en los diferentes tipos de HAP, de manera paralela a los avances científicos y tecnológicos en el campo de la biología molecular (Figura 10) [108-109].

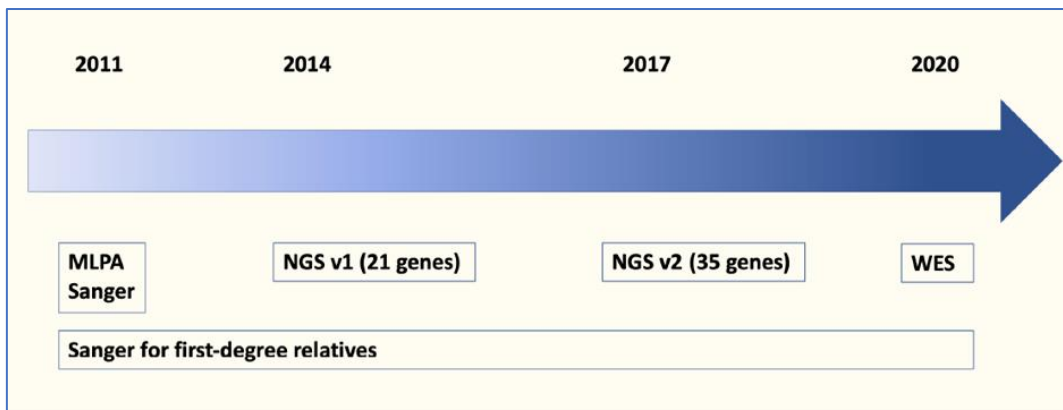


Figura 10. Técnicas genéticas realizadas a lo largo de los años en pacientes con diagnóstico de HAP. MLPA (Multiple Ligation-Dependent Probe Amplification), NSG (Next Generation Sequencing), WES (Whole Exome Sequencing).

Todos los estudios genéticos realizados en pacientes con EVOP no hereditario, y la mayoría de los estudios en EVOP hereditaria, se han llevado a cabo en el Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM) del Hospital Universitario La Paz, en Madrid. No obstante, dado el carácter multicéntrico algunos de los estudios de familiares de pacientes portadores de mutación en el gen EIF2AK4 fueron realizados en otros laboratorios de genética médica, principalmente por secuenciación de Sanger.

Los estudios iniciales de 2011 a 2014 se realizaron mediante secuenciación de Sanger de los genes *BMPR2*, *TBX4* y *KCNK3*. Desde 2014 se diseñó un panel de 21 genes (HAPv1.2), que posteriormente se amplió a 35 genes (HAP v2.1), seleccionados en base a su probable relación con la HAP en los estudios publicados. Los paneles fueron diseñados con NimbleDesign (Roche, Indianapolis, IN, USA), la fragmentación y la preparación de la librería de AND fue realizada con SeqCap EZ Choice Enrichment Kit (Roche, Indianapolis, IN, USA) y la secuenciación con la plataforma MiSeq and NextSeq500 (Illumina, San Diego, CA, USA). (Tabla 8)

Desde 2020 a los pacientes incluidos se les realiza un análisis completo de exoma (WES). La preparación de la librería fue llevada a cabo por Agilent SureSelect TM (v 6.0), seguido de una secuenciación en NovaSeq Sequencher (Illumina, USA).

La revisión, clasificación e interpretación de las variantes genéticas fue realizada de acuerdo a las guías del American College of Medical Genetics and Genomics.

Tipo de estudio	Número de genes	Genes estudiados
Panel virtual de genes HAP v1.2	21	ACVRL1, GDF2, BMPR1B, BMPR2, CAV1, EIF2AK4, ENG, KCNA5, KCNK3, NOTCH3, SMAD1, SMAD4, SMAD5, SMAD9, TBX4, TOPBP1, SARS2, CPS1, ABCC8, CBLN2, MMACHC
Panel virtual de genes HAP v2.1	35	ACVRL1, GDF2, BMPR1B, BMPR2, CAV1, EIF2AK4, ENG, KCNA5, KCNK3, NOTCH3, SMAD1, SMAD4, SMAD5, SMAD9, TBX4, TOPBP1, SARS2, CPS1, LIPA, ABCC8, CBLN2, MMACHC, KLF2, NOTCH1, FOXF1, COX5A, CCDC80, HRG, VCAN, NRG1, CTCFL, APOH, MYSM1, FCER2, CYP1A1,

Tabla 8. Paneles de genes relacionados con HAP utilizados en el Proyecto español de genética en pacientes con hipertensión arterial pulmonar.

Consejo genético

Tras obtener los resultados del estudio genético, se ofreció consejo genético a todos los pacientes y a los familiares de los pacientes afectados. Se aportó información sobre el mecanismo de herencia, así como la probabilidad de ser portador, padecer la enfermedad y transmitirla a la descendencia.

Se ofreció la realización de estudio del gen EIF2AK4 en:

- Familiares de primer (padres e hijos) y segundo grado (abuelos y hermanos).
- En familias con elevada consanguinidad y varios familiares afectados, se ofreció a familiares de tercer grado e incluso más lejanos (tíos y primos)
- A las parejas de los pacientes afectados y de los portadores de la variante EIF2AK4.

El estudio de los familiares se realizó mediante secuenciación de Sanger del gen identificado en el probando.

En el caso de presentar una mutación bialélica, se completó el estudio diagnóstico con una prueba de capacidad funcional, una ecocardiografía, unas PFR, y un cateterismo cardiaco derecho. Para así determinar la presencia o no de la enfermedad en el momento del cribado.

En familiares portadores se explicó la ausencia de evidencia de desarrollo de enfermedad en su caso, y se insistió en el riesgo de transmisión a la descendencia sobre todo en los casos de

familias con elevada consanguinidad, y por tanto mayor riesgo de que ambos progenitores fueran portadores de la mutación.

Por último, se recomendó el estudio de las parejas de los enfermos y de los portadores de la mutación, para poder informarles de la probabilidad de enfermedad en la descendencia. En los casos en los que ambos progenitores fueran portadores de la mutación se informó de las alternativas actuales para evitar la transmisión de la mutación.

7.3. Caracterización fenotípica

Para la realización de los subanálisis para la mejor caracterización fenotípica de los pacientes solo se incluyeron aquellos pacientes que dispusieran de las pruebas en nuestro centro, y así poder realizar un análisis más detallado de las mismas.

7.3.1. Prueba de esfuerzo cardiopulmonar

Para la realización de este subanálisis, se incluyeron aquellos pacientes que disponían de una PECP, y estudio hemodinámico a menos de 3 meses de la realización de la prueba. Se incluyeron independientemente de que la prueba se realizase al diagnóstico o durante el seguimiento, dado que:

- En la práctica clínica habitual es infrecuente la realización de la PECP al diagnóstico, debido a la menor accesibilidad en comparación con el T6MM
- La clase funcional avanzada y la evolución rápidamente progresiva de la EVOP limita su realización en el seguimiento.

Se estableció un grupo control compuesto por HAP idiopática y hereditarias realizados de forma consecutiva en nuestro centro, patologías que suponen el principal diagnóstico diferencial de la EVOP. Solo se incluyeron pacientes con formas hereditarias asociadas al gen BMPR2 dado que es el de mayor prevalencia, y el mejor caracterizado.

Solo se incluyeron los estudios realizados en nuestro centro, para mayor homogeneidad de los protocolos de la prueba, y además poder analizar los distintos parámetros obtenidos en mayor profundidad.

Se analizaron 23 pacientes con EVOP (16 hereditarios y 7 no hereditarios), comprándolos con 52 pacientes con HAP (24 idiopática y 28 hereditaria asociada a BMPR2), que disponían de PECP y valoración hemodinámica con una diferencia menor a 3 meses.

Protocolo de la PECP:

Los pacientes fueron sometidos a una PECP en cicloergómetro limitada por síntomas con protocolos de carga incremental, con un periodo de 1 minuto de entrenamiento sin carga, y posteriormente aumentos de la carga de 5W cada 20 segundos, 5W cada 30 segundos o 5W cada 45 segundos. La elección del protocolo se realizó en función de la clase funcional (CF) del paciente y a criterio del médico responsable de la prueba. Durante la prueba se realizó una medición de la presión arterial cada 3 minutos, y una monitorización de la saturación de oxígeno continua mediante pulsioxímetro.

La detención de la prueba se llevó a cabo en caso de petición del paciente, ante la presencia de síntomas de riesgo (mareo, síncope, dolor torácico), o ante la presencia de signos de alarma durante su realización (arritmias, signos de isquemia miocárdica, o disminución mantenida de la tensión arterial)

Se incluyeron variables funcionales como el consumo de oxígeno (VO_2), el pulso de oxígeno, y la carga de trabajo alcanzada (WR); y ventilatorias como los equivalentes de dióxido de carbono ($EqCO_2$), la presión al final de la espiración de O_2 y CO_2 ($PetO_2$ y $PetCO_2$, respectivamente), y la pendiente entre la ventilación y el consumo de CO_2 (VE/VCO_2 slope), entre otros parámetros. Los parámetros ergoespirométricos fueron medidos en reposo, en el primer umbral ventilatorio (VT_1), y en el máximo esfuerzo. El VT_1 fue determinado manualmente mediante 3 métodos: el $EqVCO_2$, la pendiente VE/VCO_2 , y la curva de la $PetCO_2$.

7.3.2. Estudio radiológico

Se revisó retrospectivamente la TCMD de 25 de los 59 pacientes con EVOP (16 hereditarios, 9 no hereditarios), de los que se disponía de estudio basal en nuestro centro, comparando los resultados en función de su etiología.

Solo se incluyeron aquellos estudios realizados al diagnóstico, dado que los hallazgos típicos en el TCMD pueden variar en el tiempo, exacerbándose en caso de congestión secundaria a tratamiento.

Solo se incluyeron estudios disponibles en el Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid, para conseguir un análisis más detallado de las imágenes y una homogeneidad en su evaluación. De esta manera, todos los estudios fueron valorados por cuatro radiólogos torácicos con experiencia de al menos 4 años en la unidad de hipertensión pulmonar. Las diferencias se resolvieron por consenso.

En todos los estudios se analizó la presencia y extensión de los hallazgos considerados típicos de la enfermedad: 1) Opacidades pulmonares en vidrio deslustrado (definidas como áreas de aumento de la atenuación pulmonar con preservación de visualización de los vasos subyacentes), 2) presencia de líneas septales (definidas como opacidades lineales entre los lobulillos pulmonares y que traducen el engrosamiento de los septos interlobulillares) y 3) adenopatías mediastínicas e hiliares de tamaño patológico (eje corto > 1cm).

La afectación pulmonar en vidrio deslustrado se clasificó en nodular centrolobulillar (pequeños nódulos de contornos mal definidos ocupando el centro del lobulillo secundario) y geográfica (áreas parcheadas de contornos bien definidos por los límites de los lobulillos secundarios, al encontrarse éstos difusamente afectados).

Para analizar la severidad de la afectación pulmonar, se dividieron ambos pulmones en tres regiones (superior, media e inferior) y se clasificó mediante una graduación en la que 0 se consideró normal (sin afectación), 1 cuando la afectación se encontraba presente en una región (afectación ligera), 2 cuando se observaba en dos regiones (afectación moderada) y 3 cuando se encontraban hallazgos en las tres regiones (afectación severa). Esta graduación se realizó de forma independiente para la afectación en vidrio deslustrado y para la presencia de líneas septales.

En todos los casos se anotó la presencia de derrame pleural y pericárdico, el diámetro del tronco de la arteria pulmonar (medido en un plano axial a nivel de su bifurcación), el diámetro de la aorta torácica ascendente (medida en el mismo plano), la relación existente entre el diámetro del tronco de la arteria pulmonar y el diámetro de la aorta ascendente y la relación entre el diámetro transversal de ambos ventrículos. Se consideró patológico un diámetro del tronco de la arteria pulmonar ≥ 29 mm, una relación diámetro tronco de la arteria pulmonar / aorta ascendente > 1 en pacientes menores de 50 años y una relación ventrículo derecho / ventrículo izquierdo (VD/VI) > 0,9.

7.4. Escalas de valoración pronóstica

Se evaluó la validez de las escalas usadas en la práctica clínica para la valoración pronóstica de la HAP: la escala pronóstica europea y la escala americana. Ambas disponen de diferentes versiones validadas en población con HAP.

7.4.1. Escala de valoración europea

Para la aplicación de la escala de riesgo europea al diagnóstico, se utilizó el método COMPERA con 3 estratos, el cual otorga una puntuación del 1 al 3 cada ítem, y realiza una media de su suma para estratificar el riesgo. Se redondeó el valor obtenido para clasificar a los pacientes en bajo (<1.5), intermedio (1.5-2.49) o alto riesgo (≥ 2.5).

Se evaluaron 2 versiones de esta escala. Una versión que comprendía el máximo número de variables, y una versión simplificada. Ambas versiones han sido validadas en HAP y recomendadas en las guías europeas de hipertensión pulmonar de 2022.

Se aplicó una versión modificada de la escala europea más extensa que excluía la valoración mediante resonancia magnética, la velocidad de instauración de los síntomas y el volumen sistólico debido a su ausencia en la mayoría de los pacientes (Tabla 9). Para la aplicación de esta versión se dividieron las variables en 6 categorías, cada una de las cuales recibió una puntuación del 1 al 3.

1. Clínica: Presencia de insuficiencia cardiaca o síncope. No se incluyó la velocidad de instauración de los síntomas dado que no estaba disponible en un gran número de pacientes.
2. Clase funcional.
3. Situación funcional objetivado por T6MM o PECP. Dado que la EVOP se caracteriza por una ineficiencia ventilatoria severa, en aquellos que presentaban PECP se consideró el VO₂ pico para establecer el pronóstico, y no la pendiente VE/VCO₂.
4. Biomarcadores: NT-ProBNP o BNP.
5. Parámetros de imagen mediante las variables ecocardiográficas, ya que no se disponía de resonancia magnética basal en ninguno de los pacientes
6. Hemodinámica. No se consideró el volumen sistólico ya no estaba disponible, ni se disponía de la frecuencia cardiaca durante el cateterismo para su cálculo en la mayoría de los pacientes.

Variable	Riesgo bajo	Riesgo intermedio	Riesgo alto
<u>Síntomas:</u> Insuficiencia cardiaca	No	Si	Si
Síncope	No	Ocasional	Si
<u>Clase funcional</u> (OMS)*	I-II	III	IV
<u>Valoración funcional</u> * T6MM (metros)	>440	165-440	<165
PECP	VO2 pico >15ml/kg/min (65%)	VO2 pico 11-15ml/kg/min (35-65%)	VO2 pico <11ml/kg/min (35%)
<u>Biomarcadores</u> *			
BNP	<50 ng/dl	50-800ng/dl	>800 ng/dl
NT-ProBNP	<300 ng/dl	300-1100 ng/dl	>1100pg/dl
<u>Ecocardiografía</u>			
AD	<18cm ²	18-26cm ²	>26 cm ²
TAPSE/PSAP	>0.32mm/mmHg	0.19-0.32mm/mmHg	<0.19 mm/mmHg
Derrame pericárdico	ausencia	ausencia o mínimo	presencia
<u>Hemodinámica</u>			
PAD	<8mmHg	8-14mmHg	>14mmHg
Índice Cardiaco	≥2.5L/min/m ²	2-2.5L/min/m ²	<2L/min/m ²
SVO ₂	>65%	60-65%	<60%

Tabla 9. Versión modificada de la escala pronóstica europea. *Parámetros incluidos en la escala simplificada. AD: auricular derecha; BNP: péptido natriurético de tipo B; OMS: Organización Mundial de la Salud; HAP: hipertensión arterial pulmonar; NTproBNP: fracción N-terminal del propéptido natriurético tipo B; PAD: presión auricular derecha; PECP: Prueba de Esfuerzo Cardiopulmonar; PSAPs: presión sistólica arterial pulmonar; SVO₂: saturación de oxígeno en sangre venosa mixta; T6MM: Test de 6 Minutos Marcha; TAPSE: desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídeo; VO₂: consumo de oxígeno.

Además, para la valoración del pronóstico en el seguimiento se utilizó la versión de la escala europea simplificada no invasiva de 4 estratos propuesta en las guías europeas de 2022. Se evaluó cada uno de los 3 ítems con una puntuación del 1 al 4, y se realizó la media de los mismos, estableciendo así 4 estratos: pacientes en riesgo bajo (<1.5 puntos), intermedio-bajo (1.5-2.49), intermedio-alto (2.5-3.49) y alto (≥3.5).

7.4.2. Escala de valoración americana

Se seleccionó la versión de la escala americana REVEAL LITE, la cual es una versión simplificada del REVEAL 2.0 y recientemente validada en HAP. Esta versión incluye 6 parámetros, excluyendo parámetros no modificables y la valoración hemodinámica invasiva incluida en las

versiones previas. La puntuación de la escala varía entre 1 y 14 puntos, y permite clasificar a los pacientes en riesgo bajo (1-5 puntos), intermedio (6-7 puntos) o alto (≥ 8) (Tabla 6).

7.5. Análisis estadístico

Las variables continuas con distribución normal se presentaron como media y desviación estándar (DS). Las variables continuas con distribución no paramétrica se presentaron como mediana y rango intercuartil (RQ). La comparación de variables continuas entre los subgrupos se llevó a cabo mediante el test de la “t” de Student en variables con distribución normal, o métodos no paramétrico (prueba “U” de Mann-Whitney o prueba de Fisher Pitman).

Las variables categóricas se presentaron como número y porcentaje. La comparación de variables categóricas se realizó mediante el Test de la “X²” de Pearson o test exacto de Fisher.

La fecha de la realización del primer cateterismo cardiaco fue considerada como la fecha de diagnóstico de EVOP. Los pacientes fueron seguidos hasta la fecha de censura, la fecha de fallecimiento o trasplante pulmonar, o hasta el 31 de diciembre de 2022.

El análisis de la supervivencia se utilizó el método de Kaplan Meier para estimar el tiempo de supervivencia libre de trasplante (hasta la fecha del fallecimiento independientemente de la causa, o el trasplante pulmonar). Se usó el modelo de regresión de Cox o test de long-rank para comparar la supervivencia en función de distintas variables.

Uno de los objetivos fue analizar la capacidad de la PECP de discernir entre HAP y EVOP. Para ello se evaluó la exactitud diagnóstica de los parámetros ergoespirométricos, la cual se obtuvo mediante el análisis de curvas ROC y el área bajo la curva (AUC) de las diferentes variables para el diagnóstico de EVOP.

Para determinar la aplicabilidad de las escalas pronósticas en población con EVOP, se utilizó el método de Kaplan meier para evaluar la supervivencia libre de trasplante a 12 meses en los distintos grupos de riesgo. Se calculó la sensibilidad, especificidad y valor predictivo negativo (VPN) en distintos puntos de corte. Además, se utilizó el estadístico C de Harrel para la valoración de la capacidad predictiva global de las diferentes escalas de estratificación de riesgo.

El análisis estadístico se llevó a cabo con STATA IC/ 14, y se consideró el valor de $p < 0.05$ como significativo.

8. Resultados

Se estudiaron 140 pacientes con sospecha de EVOP hasta diciembre 2022. Fueron excluidos 16 pacientes por enfermedad del tejido conectivo, y 9 pacientes en los que no disponían de estudio genético. De ellos, destacan 3 pacientes de etnia romaní con diagnóstico de HAP familiar, insuficiencia respiratoria severa y evolución tórpida, sin estudio del gen EIF2AK4 dado que fueron diagnosticados entre 2009 y 2010. Además, se excluyeron 51 pacientes con alta sospecha de EVOP, pero en ausencia de criterios que permitieran confirmar su diagnóstico.

De los 64 pacientes restantes, 46 eran portadores de una mutación bialélica en el gen EIF2AK4, 41 con presencia de HAP en el momento del estudio (pacientes con EVOP hereditaria), y 5 sin HAP (portadores asintomáticos). Y los restantes 18 pacientes cumplían criterios de EVOP con un estudio genético negativo.

Finalmente, de los 140 pacientes con sospecha clínica de EVOP, se incluyeron en el análisis 59 pacientes: 41 con EVOP hereditaria y 18 con EVOP no hereditaria (Figura 11).

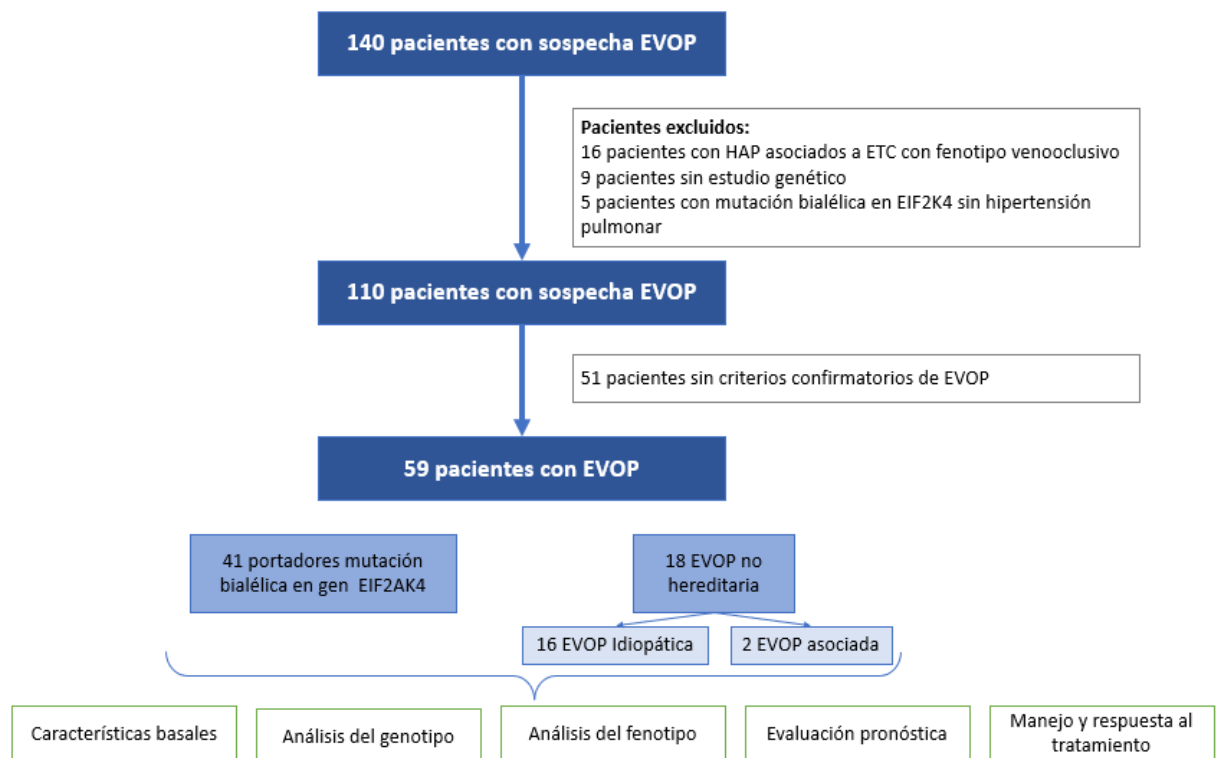


Figura 11. Diagrama de la población a estudio.

8.1. Diagnóstico y clasificación etiológica de los pacientes con Enfermedad Venoclusiva Pulmonar

La clasificación de los pacientes se modificó al recibir el resultado del estudio genético. El estudio del gen EIF2AK4 permitió que

- 1) Pacientes con EVOP no hereditaria se reclasificasen como hereditaria (8 pacientes).
- 2) Pacientes previamente diagnosticados de HAP idiopática (10 pacientes) o familiar (10 pacientes), fueran reclasificados como EVOP hereditaria.
- 3) Se diagnosticase de forma precoz a pacientes asintomáticos (1 paciente)
- 4) Se diagnosticase a portadores sin desarrollo de la enfermedad por el momento (5 pacientes)

De los 110 pacientes con HAP y sospecha de EVOP estudiados, 13 tenían antecedentes de EVOP familiar y todos ellos presentaron mutación bialélica en el gen EIF2AK4. De los 97 pacientes sin antecedentes familiares un 29% (28 pacientes) presentaron mutación.

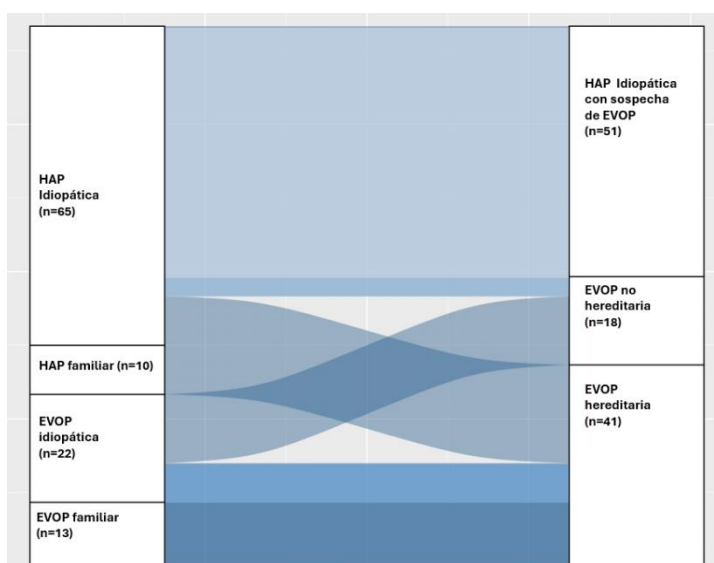


Figura 12. Clasificación de los pacientes en la valoración inicial y tras recibir el resultado del estudio genético y la anatomía patológica.

Los 110 pacientes con alta sospecha de EVOP fueron evaluados de forma no invasiva (desarrollo de edema pulmonar tras el inicio de vasodilatadores pulmonares, características radiológicas típicas en TCMD, estudio genético), consiguiendo el diagnóstico de EVOP en solo 35 pacientes (31%). Tras recibir el resultado genético esta cifra ascendió a 55 pacientes (50%). Posteriormente, 4 pacientes fueron diagnosticados por el estudio anatomopatológico de las muestras pulmonares tras el trasplante o fallecimiento. Finalmente 51 pacientes (46%) mantuvieron el diagnóstico de HAP con sospecha de EVOP.

8.2. Enfermedad venooclusiva hereditaria

Durante el periodo del estudio, se incluyeron 41 pacientes con EVOP hereditaria, de los cuales 30 eran adultos mayores de 18 años, y 11 niños. Se observó una elevada prevalencia de pacientes de etnia romaní en ambos subgrupos.

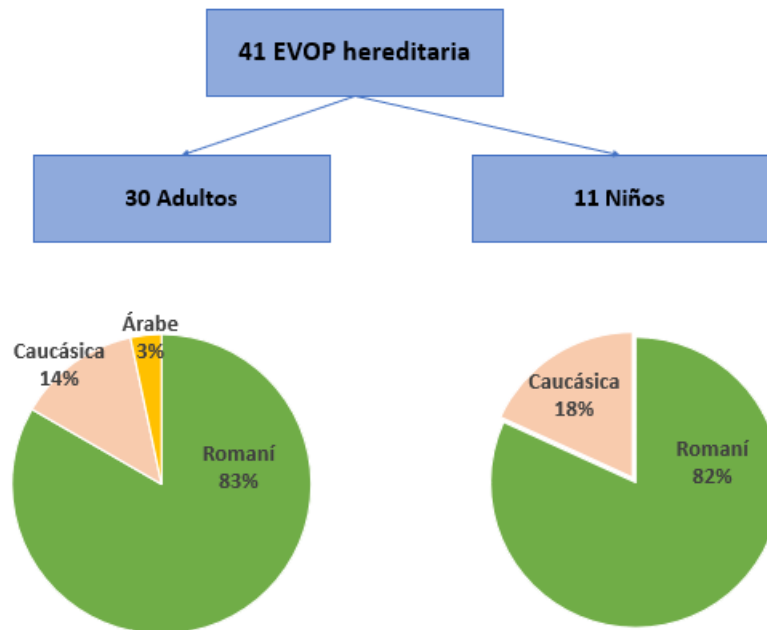


Figura 13. Distribución de la EVOP hereditaria en función de la edad y la etnia.

8.2.1. Características basales

a) Población adulta

La edad media al diagnóstico en la población adulta fue de 33 años (SD 10.9), incluyendo 6 pacientes (20%) diagnosticados en la cuarta década de la vida.

No se observó predominio de ningún género. El síntoma más frecuente al diagnóstico fue la disnea (100%), seguido del dolor torácico (35.7%) y el síncope (25%). Ningún paciente presentó hemoptisis en el debut de la enfermedad. La mayoría de los pacientes presentaron una clase funcional de la NYHA III o IV al diagnóstico, con una disminución significativa de la capacidad funcional medida mediante el T6MM (Tabla 10). La mediana de tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico fue de 1 año, no obstante, una cuarta parte se diagnosticó tras 2

años de síntomas, e incluso una paciente fue diagnosticada tras más de 4 años de síntomas. Aquellos pacientes que fueron diagnosticados mediante el cribaje familiar presentaban una mediana de tiempo hasta el diagnóstico ligeramente inferior, aunque sin ser esta diferencia estadísticamente significativa (8.5 vs 12 meses, p 0.83), pues la mayoría de ellos presentaban síntomas en el momento del estudio por los que no habían consultado a su médico.

b) Población pediátrica

En el grupo pediátrico, la edad al diagnóstico fue entre 16 y 18 años en 4 casos, entre 12 y 16 años en 4 casos y menores de 12 años en 3 casos. La edad más precoz de diagnóstico fue a los 5 años, tratándose además del caso índice en dicha familia. Debemos destacar que 7 de los 11 pacientes (64%) eran el caso índice de su familia.

No se evidenciaron diferencias significativas en las características basales entre la población adulta y la infantil, salvo en la clase funcional al diagnóstico que fue más avanzada en el grupo pediátrico (Tabla 10). Al igual que en la población adulta el síntoma más frecuente fue la disnea (82%), seguido del dolor torácico (36.4%) y el síncope (36.4%).

Un paciente de 9 años no pudo realizar las PFR ni test de 6 minutos por el debut en situación crítica, y otro de 5 años no realizó test 6 minutos. Hubo 2 pacientes en los que no se realizó cateterismo cardiaco, ambos confirmaron el diagnóstico por los hallazgos anatomopatológicos, uno tras trasplante bipulmonar y otro en autopsia.

No se identificó ninguna variable que predijera el debut más temprano de la enfermedad. Se analizó la edad al diagnóstico en aquellas familias con más de un familiar afecto, evidenciando una relación entre la edad y la familia a la que se pertenecía (p 0.009), a pesar de que 7 de las 8 familias con más de un afecto eran portadores de la misma variante patogénica (Pro1115Leu). De esta manera, los afectados de las familias 12 y 19 debutaron entre los 9 y los 14 años, mientras que los afectados de la familia 17 debutaron con 37 y 42 años, siendo todos portadores de la variante fundadora en homocigosis.

c) Características funcionales, de imagen y hemodinámicas

La disminución de la DLCO fue severa ($DLCO \leq 40\%$) en la mayoría de los pacientes (84%), siendo más marcada en el grupo de adultos. Hubo 6 pacientes con una DLCO leve o moderadamente reducida ($DLCO$ 40-80%) en el momento del diagnóstico, presentando 4 de ellos (67%) unas RVP menores de 5uW. Observamos una relación inversa entre la severidad hemodinámica y la afectación de la difusión ($r = -0.32$), aunque no significativa (p 0.057).

Más de la mitad de los pacientes presentaban dilatación de la aurícula y ventrículo derecho. Uno de cada 5 pacientes presentaba derrame pericárdico como signo de mal pronóstico. Ninguno de los parámetros ecocardiográficos analizados mostró diferencias entre la población adulta y la infantil.

El CCD al diagnóstico reveló una HP precapilar severa en la mayoría de los pacientes (85%). No se observó una relación entre la severidad hemodinámica y la edad de diagnóstico (p 0.24), es decir, los casos con debut a edad pediátrica no presentaban una mejor situación hemodinámica.

	Todos (n 41)	Adultos (n 30)	Niños (n 11)	p
Edad al diagnóstico (Años) (RQ)	27 (17-36)	32(24-37)	13 (11-17)	<0.001
Homocigoto/Heterocigoto compuesto	37:4	27:3	10:1	0.9
Etnia romaní (%)	34 (82.9)	25 (83.3)	9 (81.8)	0.9
Sexo, femenino (%)	22 (53.7)	17 (56.7)	5 (45.5)	0.52
Tabaquismo (%)	5 (12.5)	5 (17)	0 (0)	0.07
Clase funcional NYHA				0.046
I	1 (2.4)	0	1 (9)	
II	8 (19.5)	8 (26.7)	0 (0)	
III	28 (68.3)	19 (63.3)	9 (82)	
IV	4 (9.8)	3 (10)	1 (9)	
Tiempo hasta el diagnóstico (Años)(RQ)	1 (0.5-2)	1 (0.5-2)	0.7 (0.5-1)	0.3
NT-proBNP (pg/ml) (RQ)	600 (40-1198)	219 (40-1430)	798 (25-878)	0.97
Distancia test 6 minutos marcha (metros) (RQ)	388(248-440)	389 (259-453)	363 (240-428)	0.92
DLCO (%) (RQ)	32 (28-36)	32 (27-35)	37 (31-41)	0.04
Ecocardiografía				
Área de AD (cm ²) (RQ)	18 (13-20)	17 (13-20)	19(14-21)	0,96
TAPSE (mm) (RQ)	16 (14-19)	16 (14-19)	15 (10-16)	0,09
TAPSE/PSAP (mm/mmHg) (RQ)	0.24 (0.18-0.3)	0.24 (0.17-0.27)	0.24 (0.1-0.33)	0.65
Índice de excentricidad (RQ)	1,4 (1.1-1.7)	1,4 (1-1,6)	1,7 (1.2-2.1)	0,24
Derrame pericárdico (%)	5(19.2)	3(16)	2 (25)	0,58
Hemodinámica				
PAPm (mmHg) (RQ)	45(34-58)	45 (35-54)	49(30-63)	0.79
PAD (mmHg) (RQ)	6 (3-8)	5((3-7)	7 (5-11)	0.2
PCP (mmHg) (RQ)	8 (6-10)	8 (5-11)	8 (8-9)	0.61
Gasto cardiaco (L/min) (RQ)	4.2 (3.5-5.3)	4.4 (3.9-5.4)	3.1 (2.8-4.2)	0.02
Índice cardiaco (L/min/m ²) (RQ)	2.5 (2.2-3.2)	2.6 (2.2-2.96)	2.4 (1,9-3.4)	0.68
RVP (Uw) (RQ)	7.7 (5.8-12)	7.5 (5.8-9.9)	12 (7.2-14.5)	0.08
RVPI (Uw) (RQ)	14.1 (9.4-17.8)	13.6 (9.8-17.8)	14.1 (9.1-23.5)	0.41

Tabla 10. Características basales EVOP hereditaria. AD: Aurícula derecha; DLCO: Difusión de monóxido de carbono; NTproBNP: fracción N-terminal del propéptido natriurético tipo B; PAD: presión auricular derecha; PAPm: Presión arterial pulmonar media; PCP: Presión capilar pulmonar; PSAPs: presión sistólica arterial pulmonar; RVP: Resistencias vasculares pulmonares; RVPI: Resistencias vasculares pulmonares indexadas; TAPSE: desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídeo.

8.2.2. Descripción del genotipo

De los 41 pacientes con EVOP hereditaria, 34 eran de etnia romaní, 6 caucásicos y uno árabe. Los 34 pacientes de etnia romaní pertenecían a 19 familias, siendo todos ellos portadores en homocigosis de la mutación fundadora descrita en España en 2014 (NM_001013703.3:c.3344C>T (p.Pro1115Leu)) (Tabla 11). En 8 de las 19 familias, había más de un familiar enfermo; incluido una familia que presentaba 8 familiares enfermos. Además, en otras 6 familias existían familiares fallecidos por HAP compatible con EVOP, sin estudio genético ni histológico que lo confirmase. Más de la mitad de las familias (13 familias) reconocieron la existencia de consanguineidad. (Anexo 3).

Los 6 pacientes caucásicos pertenecían a 5 familias (familias 14,15,16,18 y 20). De ellos, 4 pacientes eran heterocigotos compuestos, y 2 homocigotos para una variante diferente de la mutación fundadora. Por último debemos destacar, un paciente de raza árabe (familia 24) que presentaba la variante p.(Arg585Gln) en homocigosis descrita en población francesa, siendo este paciente originario de Marruecos, antigua colonia francesa (Tabla 11). En ninguna de las familias había consanguineidad. (Anexo 3)

Familia	Variante genética
1	NM_001013703.3:c.3344C>T:p.(Pro1115Leu)
2	NM_001013703.3:c.3344C>T:p.(Pro1115Leu)
3	NM_001013703.3:c.3344C>T:p.(Pro1115Leu)
4	NM_001013703.3:c.3344C>T:p.(Pro1115Leu)
5	NM_001013703.3:c.3344C>T:p.(Pro1115Leu)
6	NM_001013703.3:c.3344C>T:p.(Pro1115Leu)
7	NM_001013703.3:c.3344C>T:p.(Pro1115Leu)
8	NM_001013703.3:c.3344C>T:p.(Pro1115Leu)
9	NM_001013703.3:c.3344C>T:p.(Pro1115Leu)
10	NM_001013703.3:c.3344C>T:p.(Pro1115Leu)
11	NM_001013703.3:c.3344C>T:p.(Pro1115Leu)
12	NM_001013703.3:c.3344C>T:p.(Pro1115Leu)
13	NM_001013703.3:c.3344C>T:p.(Pro1115Leu)
14	NM_40269009_40269010dupCGACGA:c.2213_2214insCGACGA:p.(Glu737Asp) NM_40293231:c.2965C>T:p.(Arg989Trp) NM_40299265:c.3406C>T:p.(Arg1136*)

15	NM_001013703.4:c.1753C>T:(p.Arg585Ter) NM_001013703.4:c.2989_2990delAA:p.(Lys997GlnfsTer2)
16	NM_001013703.3:c.3356G>C:p.(Arg1119Pro)
17	NM_001013703.3:c.3344C>T:p.(Pro1115Leu)
18	NM_001013703.3:c.4392dup:p.(Lys1465*) NM_001013703.3:c.3766C>T:p.(Arg1256*)
19	NM_001013703.3:c.3344C>T:p.(Pro1115Leu)
20	NM_001013703.3:c.558_562delAAAAG:p.(Lys187fsTer9)
21	NM_001013703.3:c.3344C>T:p.(Pro1115Leu)
22	NM_001013703.3:c.3344C>T:p.(Pro1115Leu)
23	NM_001013703.3:c.3344C>T:p.(Pro1115Leu)
24	NM_001013703.4:c.1754G>A: p.(Arg585Gln)
25	NM_001013703.3:c.3344C>T:p.(Pro1115Leu)

Tabla 11. Variantes genéticas de las familias con EVOP hereditaria

Se observó una agregación de EVOP hereditaria en determinados puntos geográficos, fundamentalmente el norte de la península ibérica y la comunidad de Madrid. Mientras que los pacientes con EVOP no hereditaria no parecían presentar un patrón geográfico (Figura 14)

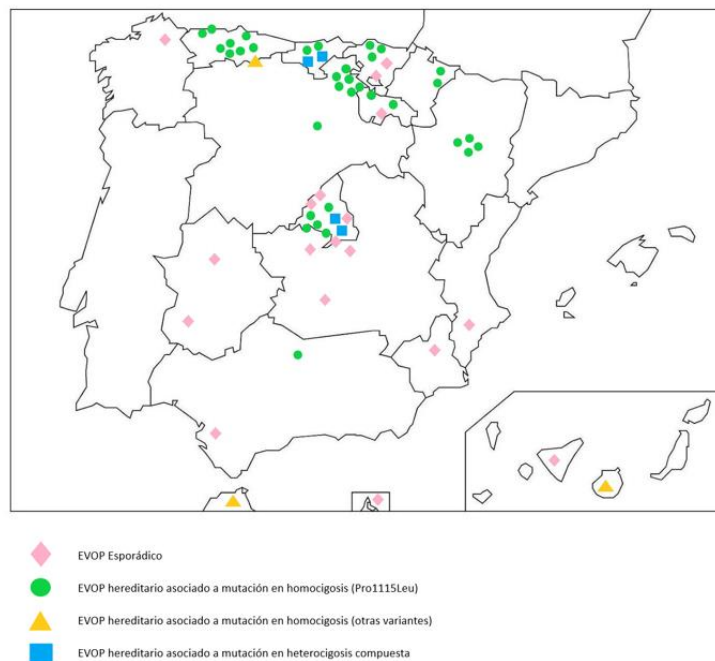


Figura 14. Distribución geográfica de la enfermedad venooclusiva en España.

8.2.3. Cribado de familiares

La mutación bialélica en el gen EIF2AK4 se identificó en todos los pacientes con antecedentes familiares (18 pacientes), y un 29% (28 pacientes) de los pacientes sin antecedentes familiares.

Se ofreció la realización de estudio genético a familiares de primer y segundo grado, e incluso familiares más lejanos en familias con consanguinidad. Hubo 5 familias en las que no se estudió ningún familiar de primer y segundo grado, y otras 7 en las que más de un tercio rechazó el estudio. Como se observa en los árboles genealógicos (Anexo 3), el estudio de familiares más lejanos fue aun menor, e incluso en 16 de las 25 familias no se estudió ninguno.

Se disponía del árbol familiar de 17 de las 25 familias (14 de etnia romaní, 2 caucásicos y 1 árabe). Se estudiaron 216 personas de la 17 familias (114 familiares de primer y segundo grado, 56 familiares de tercer grado y 46 parejas de afectos o portadores). Los pacientes de etnia caucásica o árabe estuvieron poco representados. Además debemos destacar que se contabilizaron 17 familiares fallecidos con historias sugestivas de HAP o EVOP, pero a los que no se les había realizado estudio genético, ni se disponía de datos clínicos suficientes para corroborarlo.

Entre los familiares de primer y segundo grado fue muy frecuente la presencia de la mutación del gen EIF2AK4, sobre todo en heterocigosis (75.5%), aunque también en homocigosis (10.5%). Es llamativa la elevada proporción de familiares que rechazaron el estudio a pesar de estos resultados (38%).

En relación a los familiares de tercer grado, persiste una tasa elevada de homocigotos (7) en relación con una familia extensa, y de portadores (50%). No obstante, en el estudio de las parejas de afectos y portadores la presencia de mutación fue infrecuente (4.3%). Debemos recalcar que hay una elevada consanguinidad entre las parejas de los pacientes estudiados, y 2 de ellas eran portadoras de la mutación con un riesgo en la descendencia del 50% de padecer la enfermedad. Por otro lado, de los familiares estudiados 4 que formaban 2 parejas consanguíneas, eran portadores de la mutación y por tanto con un riesgo en la descendencia del 25% de padecer la enfermedad.

	Todos	Etnia romaní	Otras etnias
Familiares 1º y 2º grado	114 (61.6)	108 (61.7)	6 (60)
Homocigotos	12 (10.5)	12 (11)	0 (0)
Portadores	86 (75.5)	83(76.8)	3 (50)
No mutación	16 (14)	13 (12)	3 (50)
No estudiados	71 (38.4)	67 (38.2)	4 (40)
Familiares de 3º grado	56	56	0
Homocigotos	7 (12.5)	7 (12.5)	-
Portadores	28 (50)	28 (50)	-
No mutacion	21 (37.5)	21 (37.5)	-
Parejas de afectos y portadores	46	46	0
Homocigotos	0 (0)	0 (0)	-
Portadores	2 (4.3)	2 (4.3)	-
No mutacion	44 (95.6)	44 (95.6)	-
Total	216	210	6 (60)
Homocigotos	19 (8.8)	19 (9)	0 (0)
Portadores	116 (53.7)	113 (53.8)	3 (50)
No mutacion	81 (37.5)	78 (37.1)	3 (50)

Tabla 12. Estudio genetico de familiares de pacientes portadores bialélicos de mutaciones en el gen EIF2AK4

8.2.4. Portadores de variante patogénica en EIF2AK4 sin hipertensión pulmonar

En el estudio de los familiares se detectaron 5 portadores de la mutación en homocigosis, sin síntomas ni datos de HAP en el momento del screening. Todos eran de etnia romaní. De ellos, 3 eran adultos y 2 niños.

De los 3 adultos, 2 se negaron a la realización de pruebas complementarias y seguimiento. La tercera tenía 33 años en el momento del estudio, se realizó un ecocardiograma que no mostraba alteraciones, unas PFR con volúmenes normales pero una DLCO 47% y una PECP que evidenció una disminución de la capacidad funcional, pero ausencia de ineficiencia ventilatoria ni patrón sugestivo de HAP. Con estos resultados se realizó un CCD que descartó la presencia de HAP. Lleva en seguimiento 1 año sin cambios relevantes en las pruebas complementarias descritas.

Los 2 niños tenían 6 y 15 años, sin datos sugestivos de HAP en el ecocardiograma y PFR normales incluida DLCO de 91 y 93%. Ambos mantienen seguimiento rutinario en su centro de referencia.

8.3. Enfermedad venooclusiva no hereditaria

De los pacientes estudiados, 18 presentaban EVOP confirmada con ausencia de variantes genéticas asociadas a HAP en el estudio genético. De ellos, uno presentaba exposición a aceite de colza, y otra paciente había recibido tratamiento con ciclofosfamida, y además estaba diagnosticada de neurofibromatosis tipo 1.

La mayoría de los pacientes fueron diagnosticados por el desarrollo de edema pulmonar tras inicio de vasodilatadores (10 pacientes, 55%), 4 pacientes por la presencia de características típicas en TCMD y 4 pacientes tras el estudio histológico (3 estudios de pulmones explantados, 1 de necropsia).

8.3.1. Características basales

Al igual que en la población de EVOP hereditaria no hubo predominancia de ningún género. La edad media al diagnóstico fue de 54 años (RQ 46-65), significativamente mayor que en la EVOP hereditaria ($p < 0.01$). No hubo ningún paciente de etnia romaní, ni diagnosticado en edad pediátrica. Además, presentaban más factores de riesgo cardiovascular (FRCV): antecedentes de tabaquismo (56%, $p < 0.01$), hipertensión arterial (39%, $p < 0.01$) y cardiopatía isquémica (17%, $p < 0.01$).

La presentación clínica fue similar a los pacientes con EVOP hereditaria, siendo la disnea el síntoma principal al diagnóstico, y estando la mayoría de los pacientes en clase funcional III. Sin embargo, la presencia de edema en miembros inferiores fue significativamente más frecuente ($p 0.005$). La mediana de tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico fue de 11 meses, similar a los pacientes con EVOP hereditaria.

El NT-ProBNP se encontraba más elevado en los pacientes con EVOP no hereditaria. No hubo diferencias en la DLCO, aunque la saturación basal si fue ligeramente inferior en el grupo de EVOP no hereditaria.

No se observaron diferencias en las características ecocardiográficas. Los pacientes con EVOP no hereditaria presentaban con frecuencia dilatación de cavidades derechas, y casi el 20% derrame pericárdico. El 85% de los pacientes del grupo global presentaba una disminución de la relación TAPSE/PSAP, con una tendencia no significativa a menor valor en el subgrupo de EVOP no hereditaria. La relación TAPSE/PSAP presentaba una relación lineal inversa con las RVP ($p 0.002$). El índice de correlación de Pearson con la corrección de Spearman para muestras pequeñas mostró una $r - 0.55$ (IC 95% $-0.25 - -0.75$, $p 0.001$).

	Todos (n 59)	EVOP No hereditaria (n 18)	EVOP Hereditaria (n 41)	p
Edad al diagnóstico (años)(RQ)	33 (21-47)	54 (46-65)	27(17-36)	<0.001
Sexo, femenino (%)	30 (50.8)	8 (44)	22 (53.7)	0.51
Etnia romaní (%)	34 (57.6)	0(0)	34 (82.9)	<0.001
Tabaquismo (%)	15 (25.4)	10 (55.6)	5 (12.5)	<0.001
Diabetes Mellitus (%)	4 (7.1)	3 (16.7)	1 (3)	0.07
HTA (%)	8 (14.6)	7 (38.9)	1 (3)	<0.001
Dislipemia (%)	5 (9.3)	2 (11.1)	3 (8.6)	0.76
IMC kg/m2 (RQ)	24.3 (27.3-39.3)	25.7 (30-39)	23.4 (26.7-36.6)	0.14
Obesidad (IMC>30kg/m2)	10 (17.9)	5 (27.8)	5 (13.2)	0.19
Cardiopatía isquémica (%)	3 (5.1)	3 (16.7)	0 (0)	0.006
Clase funcional NYHA (%)				0.06
I	1 (1.7)	0 (0)	1 (2.4)	
II	8 (13.5)	0 (0)	8 (19.5)	
III	44 (74.6)	16(89)	28 (68.3)	
IV	6(10.2)	2 (11)	4 (9.8)	
Síntomas al diagnóstico (%)				
Disnea	58(98.3)	18 (100)	40 (98)	0.39
Edema en MMII	17(29.8)	10 (56)	6 (18)	0.005
Dolor torácico	17 (29.8)	3 (17)	14(36)	0.13
Síncope	16 (28.1)	5(28)	11 (32)	0.9
Tiempo desde inicio de los síntomas al diagnóstico (años) (RQ)	1 (0.5-2)	0.9 (0.5-1.5)	1 (0.5-2)	0.37
NT-proBNP (pg/ml) (RQ)	690 (51-2049)	1784 (219-3615)	600(40-1198)	0.008
DLCO (%) (RQ)	32 (28-38)	35 (29-38)	32 (28-36)	0.78
Test de 6 minutos marcha				
Distancia test 6 minutos marcha (metros) (RQ)	360 (247-440)	329 (234-420)	388(248-440)	0.41
Saturación O2 inicial (%) (RQ)	94 (92-95)	90 (88-94)	94(92-95)	0,01
Saturación O2 final (%) (RQ)	77 (71-83)	75 (70-84)	78 (72-83)	0,52
Frecuencia cardiaca (lpm) (RQ)	85 (74-96)	86 (81-90)	80 (72-100)	0,76
TAS (mmHg) (RQ)	104 (94-117)	106 (94-118)	102 (94-117)	0,57
Ecocardiograma				
Área de AD (cm2) (RQ)	18.5 (16-24)	21,5 (16.5-26.5)	18 (13-20)	0,04
TAPSE (mm) (RQ)	16 (14-19)	18 (15-19)	16 (14-19)	0,17
TAPSE/PSAP mm/mmHg) (RQ)	0.21 (0.17-0.27)	0.20(0.15-0.26)	0.24 (0.18-0.3)	0.36
Índice de excentricidad (RQ)	1,4 (1.3-1.6)	1,41 (1.4-1,6)	1,4 (1.1-1.7)	0,88
Derrame pericárdico (%)	8(20)	3(23)	5(18.5)	0,7
Hemodinámica				
PAPm (mmHg) (RQ)	46 (34-59)	49 (34-61)	45(34-58)	0.91
PAD (mmHg) (RQ)	6 (3-8)	6 (3-12)	6 (3-8)	0.34
PCP (mmHg) (RQ)	8 (6-10)	8 (6-10)	8 (6-10)	0.98
Gasto cardiaco (L/min) (RQ)	4.1 (3.5-5.2)	3.9 (3.3-5)	4.2 (3.5-5.3)	0.45
Índice cardiaco (L/min/m2) (RQ)	2.5 (2.1-3)	2.3 (1,8-2.7)	2.5 (2.2-3.2)	0.05
RVP (Uw) (RQ)	7.8 (5.8-12.4)	7.9(5.7-14)	7.7 (5.8-12)	0.54

Tabla 13. Características Clínicas basales EVOP no hereditaria y hereditaria. AD: Aurícula derecha; DLCO: Difusión de monóxido de carbono; IMC: Índice de masa corporal; NTproBNP: fracción N-terminal del péptido natriurético

tipo B; PAD: presión auricular derecha; PAPm: Presión arterial pulmonar media; PCP: Presión capilar pulmonar; PSAPs: presión sistólica arterial pulmonar; RVP: Resistencias vasculares pulmonares; TAPSE: desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídeo; TAS: Tensión arterial sistólica

La mayoría de los pacientes presentaba HAP severa, y más de la mitad una reducción del índice cardiaco ($<2.5\text{L}/\text{min}/\text{kg}$). Se observó una asociación entre la DLCO y la severidad hemodinámica en el grupo global, tanto la PAPm ($p\ 0.02$) como las RVP ($p\ 0.03$). Debemos destacar la evolución de dos pacientes incluidos en el análisis sin severidad hemodinámica al diagnóstico. Uno de ellos fue un paciente de 50 años valorado por disnea e insuficiencia respiratoria, presentando una DLCO inicial de 55% y RVP 1.2uW, el cual tras 6 meses de seguimiento fue reevaluado presentando DLCO 50% y RVP 5.6uW. El segundo caso, se trata de un paciente asintomático al que se le realizó screening familiar con 12 años, siendo portador asintomático de la variante fundadora en homocigosis. En la valoración inicial en 2019 presentaba una DLCO 66% y unas RVP 2.2uW, además de una prueba de esfuerzo cardiopulmonar patológica con un VO_2 pico 19ml/kg/min (46% del predicho), un OUES de 1200, una PetCO_2 disminuida durante toda la prueba y un slope VE/ VCO_2 39. Tras 2 años de seguimiento, se reevaluó presentando DLCO de 51%, unas RVP de 3.3uW y una PECP con un consumo pico de O_2 similar 21 (43%), un OUES de 950 y un slope VE/ VCO_2 de 49.

8.3.2. Factores predisponentes asociados a la EVOP no hereditaria

Una paciente de 58 años con antecedente de exposición a ciclofosfamida y neurofibromatosis tipo 1, fue diagnosticada en clase funcional III y con una DLCO de 38%. Presentaba las 3 características típicas de EVOP en el TCMD, sin evidencia de afectación parenquimatosa. En el momento del diagnóstico presentaba un proBNP de 1663pg/ml, saturación de O_2 al esfuerzo de 86%, y severidad hemodinámica con unas RVP 15uW. Fue respondedora a test agudo vasodilatador por lo que inicialmente se pautaron calcioantagonistas sin mejoría clínica. Posteriormente, se inició doble terapia oral, añadiendo 2 años después epoprostenol hasta 25ng/kg/min, sin presentar congestión pulmonar. Tras 5 años de seguimiento presenta una mejoría clínica con clase funcional II, ausencia de desaturación al esfuerzo, y una reducción de las RVP a 7uW con normalización del gasto cardiaco. No presenta otros familiares afectados de hipertensión pulmonar, aunque si varios familiares de primer y segundo grado con neurofibromatosis no estudiados genéticamente (Tabla 14).

Otro paciente con antecedente de consumo de aceite tóxico de colza a los 3 años de edad, consulta a los 38 años por clínica de disnea de 2 años de evolución. En fase aguda había presentado clínica fundamentalmente osteomuscular sin afectación pulmonar. En la primera valoración presentaba una clase funcional III, ecocardiográficos sugestivos de HAP y cateterismo

cardiaco con HAP ligera. En las PFR destacaba una reducción severa de la DLCO en ausencia de alteraciones parenquimatosas, y en el TCMD se observan los 3 signos típicos de la EVOP. Ante la sospecha de EVOP se inició monoterapia y posteriormente se escaló a doble terapia, con mejoría discreta de los síntomas, pero un descenso progresivo de la DLCO e insuficiencia respiratoria al esfuerzo. Cuatro años tras el diagnóstico presentó un deterioro clínico significativo, asociado a una progresión hemodinámica. La evolución fue tórpida con exitus un año después, habiendo rechazado el paciente el inicio de prostaciclina sistémica y la valoración de trasplante pulmonar (Tabla 15).

	2016	2017	2018	2019	2021
Clase funcional NYHA	III	II	III	II	I-II
Síncopes	Síncopes	no	Presíncopes	no	no
DLCO (%)	48	38	27	-	-
Nt-ProBNP (pg/ml)	1663	900	866	429	288
T6MM (metros)	480	460	433	480	455
Tratamiento vasodilatador	-	Tadalafilo 40mg + ambrisentan 10mg	Tadalafilo 40mg + ambrisentan 10mg + epoprostenol 12/ng/kg/min	Tadalafilo 40mg + ambrisentan 10mg + epoprostenol 25/ng/kg/min	Tadalafilo 40mg + ambrisentan 10mg + epoprostenol 25/ng/kg/min
PAPm (mmHg)	48	36	60	56	34
GC (L/min)	2.7	3.9	3.2	4	4.1
RVP (uw)	15.5	8	18	16	6.9

Tabla 14. Evolución del paciente con EVOP asociada a exposición a ciclofosfamida y neurofibromatosis tipo 1. DLCO: Difusión de monóxido de carbono; GC: Gasto cardiaco; NT-proBNP: N-terminal del pro-péptido natriurético tipo B; NYHA: New York Heart Association; PAPm: Presión en arteria pulmonar media; RVP: Resistencias vasculares pulmonares; T6MM Test de 6 minutos marcha

	Marzo 2016	Diciembre 2016	2017	2018	2019	2020	2021
Clase funcional (NYHA)	III	III	III	II	II	III Ortopnea	III-IV Cianosis
T6MM (metros)	440	-	390	405	-	300	-
PECP	-	Carga 80w VO2 14 ml/kg7min EqCO2 VT1 53	-	-	Carga 80w VO2 14 Eq CO2 VT1 53	-	-
Nt-ProBNP (pg/ml)	209		30		540	1210	3024
DLCO (%)	44	-	30	-	29	-	-
PAPm (mmHg)	36	37	-	39	34	47	
GC (L/min)	5.6	3.7	-	4.4	4.5	3.5	
RVP (uw)	4.1	6.1	-	6.3	6.4	10	
Tratamiento vasodilatador	-	tadalafilo 40mg	Tadalafilo 40mg + ambrisentan 10mg *Rechaza valoración trasplante pulmonar	Tadalafilo 40mg + ambrisentan 10mg *Rechaza valoración trasplante pulmonar	Tadalafilo 40mg + ambrisentan 10mg *Rechaza valoración trasplante pulmonar	Tadalafilo 40mg + ambrisentan 10mg *Rechaza valoración trasplante pulmonar *Rechaza inicio de prostaciclina sistémicas	Tadalafilo 40mg + ambrisentan 10mg *Rechaza valoración trasplante pulmonar *Rechaza inicio de prostaciclina sistémicas

Tabla 15. Evolución del paciente con EVOP asociada a exposición a aceite tóxico de colza. DLCO: Difusión de monóxido de carbono; GC: Gasto cardiaco; NT-proBNP: N-terminal del pro-péptido natriurético tipo B; NYHA: New york heart association; PAPm: Presión en arteria pulmonar media; PECP: Prueba de esfuerzo cardiopulmonar; RVP: Resistencias vasculares pulmonares; T6MM Test de 6 minutos marcha

8.4. Análisis del fenotipo

8.4.1. Prueba de esfuerzo cardiopulmonar

Se compararon los resultados con un grupo control de 52 pacientes con HAP (24 idiopática y 28 hereditaria asociada a BMRP2), que disponían de PECP y valoración hemodinámica con una diferencia menor a 3meses.

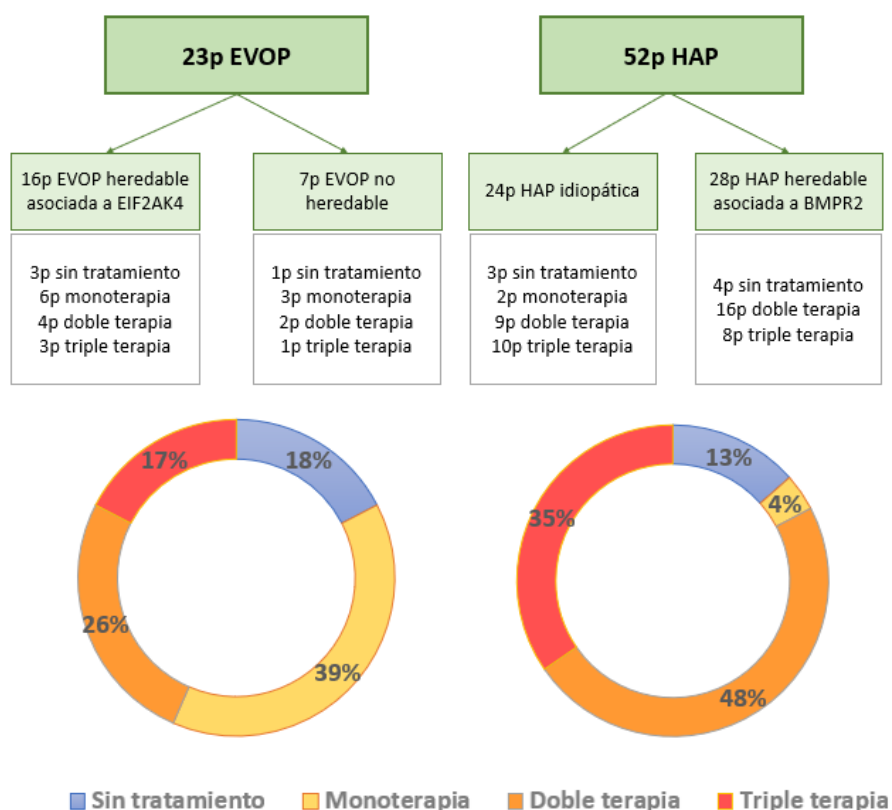


Figura 15. Tratamiento vasodilatador específico en pacientes con EVOP y HAP sometidos a una prueba de esfuerzo cardiopulmonar.

La edad media de los pacientes en el momento de la realización de la prueba fue de 39.8 (SD11.9) años, sin evidenciar diferencias entre ambos grupos. El grupo de pacientes con EVOP presentaba peor clase funcional que los pacientes con HAP. Ningún paciente con EVOP se encontraba en clase funcional I en el momento de la prueba.

La mayoría de las PECP fueron realizadas en pacientes bajo tratamiento vasodilatador específico (85%), incluyendo un 32% de pacientes que se encontraban en tratamiento con prostaciclina sistémica. Con mayor frecuencia los pacientes con diagnóstico de EVOP se encontraban en monoterapia, mientras que la mayoría de los pacientes con HAP se encontraban o doble o triple terapia en el momento de la prueba. Hubo 11 pacientes sin tratamiento en el momento de la prueba: 9 se llevaron a cabo en el momento del diagnóstico

de la enfermedad (7 con HAP y 2 con EVOP), y 2 pacientes con EVOP se encontraban sin tratamiento por intolerancia del mismo.

	Todos (n 75)	EVOP (n 23)	HAP (n 52)	P
Edad en el momento de la PECP, años (SD)	39.8 (11.9)	37.5 (11.7)	40.7 (12)	0.28
Tiempo desde el diagnóstico, años (RQ)	3.1 (0-15)	1.3(0-7.8)	3.9 (0-15)	0.07
Clase funcional NYHA (%)				<0.001
I	13 (17.3)	0 (0)	13 (25)	
II	42 (56)	11 (47.8)	31 (59.6)	
III	20 (26.7)	12 (52.2)	8 (15.4)	
IV	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Nt-ProBNP, pg/ml (RQ)	158 (10-4500)	160 (22-2110)	158 (10-4500)	0.4
PAPm, mmHg (SD)	53 (12.7)	46.4(12.1)	56(11.9)	<0.001
Gasto cardiaco, L/min (SD)	4.8 (1.6)	5.1 (1.7)	4.7(1.6)	0.3
Índice cardiaco, L/min/kg (SD)	2.74 (0.84)	2.69 (0.64)	2.74 (0.91)	0.75
RVP, UW (SD)	10.3 (5.5)	7.7 (3.5)	11.5 (5.8)	<0.001

Tabla 16. Características en el momento de realización de la prueba de esfuerzo cardiopulmonar. NT-proBNP: N-terminal del pro-péptido natriurético tipo B; NYHA: New york heart association; PAPm: Presión en arteria pulmonar media; RVP: Resistencias vasculares pulmonares.

En los pacientes con EVOP se evidenció una disminución severa de la capacidad aeróbica, y una ineficiencia ventilatoria muy severa. Destacando una disminución severa del VO₂ pico y del pulso pico; una presión espiratoria final de CO₂ severamente reducida en reposo, y durante toda la prueba, con un comportamiento aplanado e incluso descendente, considerado patológico. Todos los pacientes presentaban una pendiente VE/VCO₂ muy pronunciada, como marcador de ineficiencia ventilatoria (Tabla 17). Los pacientes con HAP alcanzaron mayor carga de trabajo, y realizaron más tiempo de ejercicio que los pacientes con EVOP. No se evidenciaron diferencias en el grado de esfuerzo alcanzado medido mediante el cociente respiratorio (RER).

En relación con los parámetros de capacidad funcional, se evidenció una disminución significativa del VO₂ pico y en el VT₁ en los pacientes con EVOP, esta diferencia se mantenía al comparar los valores predicho en función de la edad, el sexo y los parámetros antropométricos. A pesar de presentar un gasto cardiaco normal en reposo, los pacientes con EVOP presentaban una curva del pulso de oxígeno más aplanada, alcanzando menor valor pico.

Los principales indicadores de ineficiencia ventilatoria, principalmente EqCO₂-VT₁ y VE/VCO₂ slope, se encontraban aumentados en mayor medida en los pacientes con EVOP. La PetCO₂ en reposo estaba disminuida en ambos grupos, pero de manera más intensa en el grupo de EVOP. Además, durante la prueba se observó un comportamiento aplanado de la curva de PetCO₂ en

los pacientes con HAP, mientras que en los pacientes con EVOP presentaban un comportamiento incluso descendente. La saturación de oxígeno tanto basal como la mínima medida durante la prueba fueron inferiores en el grupo de pacientes con EVOP.

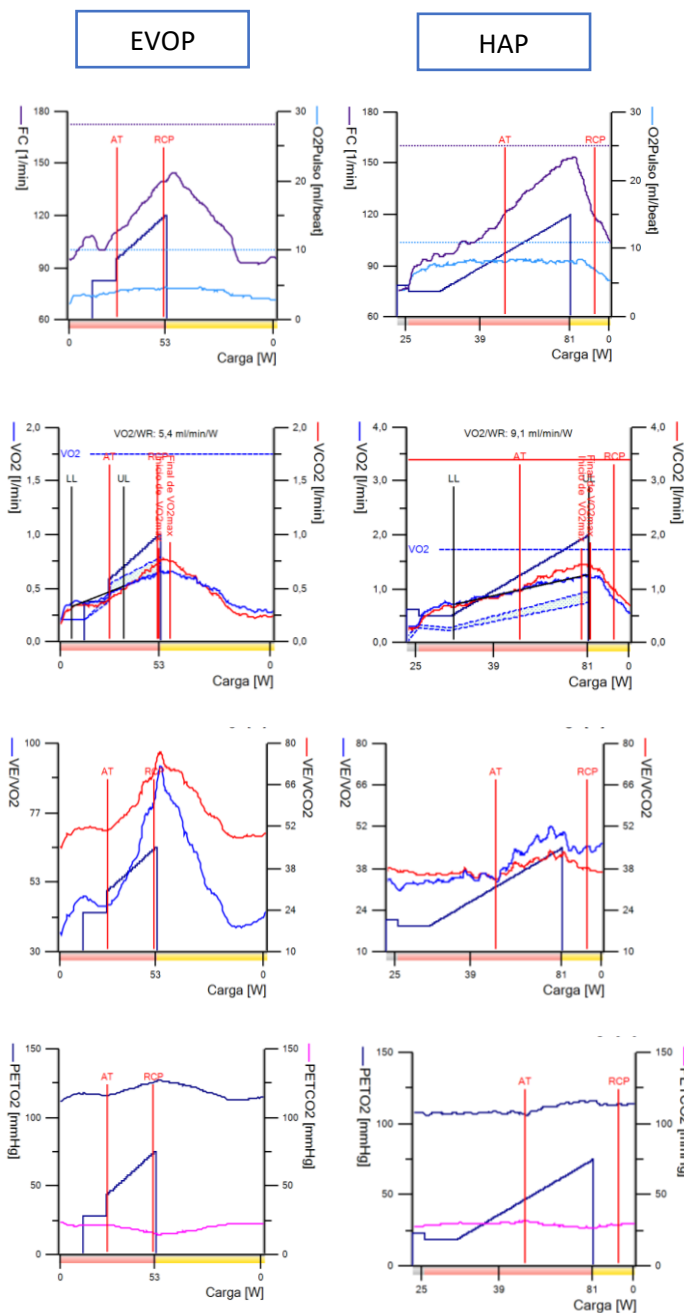
	Todos (n 75)	EVOP (n 23)	HAP (n 52)	p
Carga de trabajo, w (DS)	67.8(29)	53 (16.7)	73.8 (30.8)	0.005
Tiempo, minutos (DS)	8.4 (2.6)	7.2 (2.6)	8.9 (2.5)	0.01
RER (DS)	1.13 (0.1)	1.15 (0.1)	1.12 (0.1)	0.3
Frecuencia cardíaca máxima, lpm (DS)	142.4 (18.9)	135.6 (16.8)	145 (19.2)	0.06
Saturación de oxígeno basal, % (DS)	95.6 (3.9)	91.9 (4.6)	97.1 (2.2)	<0.001
Saturación de oxígeno mínima, % (DS)	88.7 (11.2)	74.5 (10.8)	94.6 (3.4)	<0.001
VO2 pico ml/min/kg (DS)	14.8 (4.9)	11.4(3.5)	16.4 (4.7)	<0.001
VO2 predicho, % (DS)	52.9 (16.9)	37.5 (11.3)	59.4 (14.6)	<0.001
Pulso pico O2, ml (DS)	7.1(2.3)	5.8(1.8)	7.5 (2.3)	0.004
Pulso pico O2predicho, % (DS)	64.3(20)	50.1 (15.6)	70.1 (18.8)	<0.001
Tiempo VT1, minutos (DS)	4 (1.8)	2.8 (2.1)	4.3 (1.5)	0.002
VO2 en VT1 (DS)	10 (3.3)	7.8 (2.1)	10.9 (3.2)	<0.001
PetCO2 en reposo, mmHg (DS)	26.8(4)	23.6 (2.8)	28 (3.8)	<0.001
PetCO2 VT1, mmHg (DS)	27.6(5.2)	23.3(3.9)	29.2 (4.8)	<0.001
PetCO2 final, mmHg (DS)	24.5(5.7)	19.6 (3.7)	26.2 (5.3)	<0.001
EqCo2-VT1 (DS)	40.6 (9.4)	49.3(9.1)	36.9 (6.8)	<0.001
VE/VCO2 Slope (DS)	47.4(14.5)	60.5(15.8)	42.5 (10.5)	<0.001

Tabla 17. Características ergoespirométricas en pacientes con EVOP y HAP. EqCO2: Equivalentes de dióxido de carbono; PetCO2: presión parcial de dióxido de carbono al final de la espiración; RER: cociente respiratorio; VO2: Consumo de oxígeno; VT1: Primer umbral anaerobio; w: vatios

Se observó una correlación entre los parámetros de capacidad aeróbica y de eficiencia ventilatoria tanto en el grupo global como en los subgrupos de HAP y EVOP. Así en el grupo de EVOP, el VO2 pico mostró una correlación con la PetCO2 basal (r 0.5, p 0.02), y una correlación inversa con el slope VE/VCO2 (r 0.53, p 0.02).

Es interesante destacar, que la hemodinámica pulmonar presentaba una correlación, aunque débil, con los principales parámetros ergoespirométricos en el grupo de pacientes con HAP. Los

EqCO₂-VT₁ se asociaron a la PAPm ($r=0.42$ $p=0.002$), RVP ($r=0.43$, $p=0.001$) y gasto cardiaco ($r=-0.32$, $p=0.02$). Sin embargo, esta relación no se observó en los pacientes con EVOP, salvo entre PAPm y VO₂ predicho ($r=-0.47$, $p=0.02$). En línea con ello, el grupo de EVOP mostraba menor severidad hemodinámica, menor PAPm y RVP, con un gasto cardiaco similar al grupo de HAP, a pesar de los peores parámetros ergoespirométricos reportados. De hecho, 3 pacientes con EVOP presentaban una elevación leve de presiones pulmonares (RVP entre 3 y 4 UW), y unas alteraciones severas de los parámetros de la PECP: VO₂ predicho menor de 60%, un EqCO₂-VT₁ mayor de 51 y un VE/VCO₂ slope superior a 45.



a) Pulso de oxígeno y frecuencia cardiaca

b) Consumo de oxígeno

c) Equivalentes de oxígeno y dióxido de carbono

d) PetCO₂

Figura 16. Comparación de la prueba de esfuerzo cardiopulmonar entre un paciente con EVOP y con HAP. a) La EVOP presenta una curva más aplanada del pulso de oxígeno, y una taquicardización más intensa desde el inicio del ejercicio. b) Consumo pico de oxígeno severamente reducido en la EVOP, alcanzando una carga de esfuerzo inferior al paciente con HAP (53 vs 81w). c) Ausencia de descenso inicial de los equivalentes de oxígeno y dióxido de carbono en la HAP, en contraposición a la elevación pronunciada de ambos desde el inicio en la EVOP. d) Al contrario de lo esperado en un sujeto sano, se observa un descenso progresivo de la curva de PetCO₂ la EVOP, y un aplanamiento de la curva en la HAP.

Los variables ergoespirométricas más relevantes se asociaron al diagnóstico de EVOP. Se valoraron las posibles variables confusoras dadas las características basales de la muestra (Edad, sexo, clase funcional y RVP). La edad y el sexo no modificaron la asociación entre el diagnóstico de EVOP y los parámetros de ineficiencia ventilatoria; al igual que no modificaban la asociación entre los parámetros de capacidad funcional predichos y la EVOP. Para valorar la posibilidad de que la clase funcional actuase como variable confusora se excluyeron del análisis los pacientes en clase funcional I, observando que la clase funcional no modificaba la asociación entre las variables ergoespirométricas y el diagnóstico de EVOP. Por último, se observó que la asociación medida mediante la Odds ratio (OR), entre la PECP y el diagnóstico de EVOP aumentaba al ajustar el modelo por las RVP.

Posteriormente se realizó un análisis de curvas ROC para valorar la capacidad de discriminación de EVOP de las variables ergoespirométricas. Las variables que de manera individual presentaron una mayor AUC fueron el VO₂ predicho, VE/VCO₂ slope, EqCO₂-VT1 y PetCO₂. La combinación con las RVP mejoraba el AUC de todas las variables ergoespirométricas. Con el objetivo de establecer un modelo predictor combinado se seleccionaron las variables con adecuada bondad de ajuste y mayor AUC: VO₂ predicho (0.89, IC95% 0.81-0.98), estrechamente seguido por VE/VCO₂ slope (0.85, IC95% 0.76-0.94). La combinación de VO₂ predicho, VE/VCO₂ slope y RVP alcanzaba el mayor poder discriminativo (AUC 0.974; IC95% 0.946-1) comparada con los modelos individuales (p<0.001), constituyendo el modelo diagnóstico final.

Parámetros CPET	AUC modelo univariado (IC95%)	AUC modelo multivariado (IC95%)
Pico VO ₂ predicho (5%)	0.89 (0.81-0.98)	0.94 (0.89-0.99)
Pulso de oxígeno predicho (5%)	0.8 (0.69-0.92)	0.88 (0.79-0.98)
VO ₂ en el VT1 (ml/kg/min)	0.82 (0.69-0.94)	0.89 (0.81-0.97)
EqCO ₂ en el VT1 (3)	0.88 (0.8-0.95)	0.93 (0.85-1)
VE/VCO ₂ slope (3)	0.85 (0.76-0.94)	0.92 (0.84-1)
PetCO ₂ en reposo (3mmHg)	0.82 (0.73-0.92)	0.92 (0.83-1)
PetCO ₂ en el VT1 (3mmHg)	0.83 (0.74-0.92)	0.93 (0.84-1)
PetCO ₂ en máximo esfuerzo (3mmHg)	0.85 (0.76-0.94)	0.93 (0.84-1)

Tabla 18. Análisis de curvas ROC para el diagnóstico de EVOP de los parámetros ergoespirométricos. AUC: Área bajo la curva; EqCO₂: Equivalentes de dióxido de carbono; PetCO₂: presión parcial de dióxido de carbono al final de la espiración; VO₂: Consumo de oxígeno; VT1: Primer umbral anaerobio.

8.4.2. Características radiológicas

Para la realización de este subanálisis, se disponía de TCMD basal de 25 pacientes en nuestro centro, que fueron revisados por 4 radiólogos experimentados. De ellos, 16 presentaban EVOP hereditaria, y 9 EVOP no hereditaria.

Las características de la muestra fueron similares a las descritas en el grupo global de EVOP. Los pacientes con la forma hereditaria eran más jóvenes. No se encontró predominio por género y la mayoría estaban en clase funcional III o IV de la NYHA. Hemodinámicamente todos presentaban hipertensión pulmonar precapilar severa (Tabla 19).

	Total (n 25)	Hereditario (n 16)	No hereditario (n 9)	P
Edad, años (RQ)	38 (30-55)	32 (19-38)	59 (55-65)	<0.001
Sexo masculino (%)	14 (56)	8 (50)	6 (67)	0.68
Tabaquismo (%)	11 (44)	3 (19)	8 (89)	<0.01
Clase funcional, NYHA III-IV (%)	22 (88)	13 (81)	9 (100)	0.28
DLCO (%)	32 (29-39)	32 (26-36)	36 (32-45)	0.13
Distancia T6MM, metros (RQ)	240 (180-430)	310 (210-466)	210 (170-255)	0.2
PAPm, mmHg (RQ)	49 (39-63)	46 (39-62)	52 (44-66)	0.51
RVP, uW (RQ)	9,87 (7,4-13)	8,84 (6,20-13,3)	11 (8-13)	0.4
Supervivencia libre de trasplante, años	2.5 (3.44)	3.2(3.9)	1.5 (2)	0.2

Tabla 19. Características basales de los pacientes con TCMD basal. DLCO: Difusión de monóxido de carbono; NYHA New york heart association; PAPm: Presión arterial pulmonar media; RVP: resistencias vasculares pulmonares; T6MM: Test de 6 minutos marcha.

Todos los estudios de TCMD analizados fueron realizados al diagnóstico de la enfermedad sin haber iniciado tratamiento vasodilatador pulmonar, con una mediana de 60 días previos al primer cateterismo.

La mayoría de pacientes en ambos grupos mostraron los signos típicos de hipertensión pulmonar (aumento de calibre del tronco de la arteria pulmonar ≥ 29 mm y/o una relación diámetro tronco de la arteria pulmonar / aorta > 1). Aunque tanto la frecuencia de este hallazgo como el diámetro medio del tronco de la arteria pulmonar fue mayor en el grupo no hereditario, las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Todos los pacientes (excepto uno del grupo hereditario) mostraron signos de sobrecarga derecha con relación VD/VI $> 0,9$. No se observaron diferencias radiológicas significativas entre los dos grupos (Tabla 20).

Las líneas septales y las adenopatías mediastínicas fueron los hallazgos más frecuentes en el grupo no hereditario (100%). En el grupo con la forma hereditaria los hallazgos más frecuentes fueron la afectación en vidrio deslustrado (94%) y la presencia de líneas septales (87%). En

ambos grupos la afectación en vidrio deslustrado presentaba con mayor frecuencia una distribución centrolobulillar que la geográfica (Tabla 21).

La extensión de la afectación parenquimatosa, aunque fue mayor en la forma hereditaria, no presenta diferencias estadísticamente significativas salvo en el caso de la extensión de vidrio deslustrado centrolobulillar, no relevante dado el escaso número de pacientes (Tabla 22).

En el grupo de pacientes con enfermedad hereditaria el 69% (11 pacientes) presentaron los 3 hallazgos típicos y el 19% (3 pacientes) mostraron 2 hallazgos. Los restantes 2 pacientes (12%) sólo mostraron un hallazgo radiológico. Estos dos pacientes presentaban no obstante severidad hemodinámica y toleraron el tratamiento vasodilatador específico sin desarrollar edema agudo pulmonar. En el grupo de pacientes con enfermedad no hereditaria el 67% (6 pacientes) mostraron los 3 hallazgos típicos y el 33% (3 pacientes) mostraron 2 hallazgos. Ningún paciente del grupo no hereditario presentó un estudio de baja sospecha (≤ 1 hallazgo) (Tabla 23). La presencia de un mayor número de hallazgos típicos no se asoció a mayor severidad hemodinámica (p 0.91), ni al desarrollo de edema agudo de pulmón (p 0.89).

Tanto el derrame pleural como el derrame pericárdico se encontraron con mayor frecuencia en el grupo no hereditario (38% y 67%, respectivamente) frente al grupo de pacientes hereditarios (7% y 29%, respectivamente), si bien la diferencia no fue estadísticamente significativa.

Considerando un diagnóstico de TCMD positivo para EVOP cuando estaban presentes dos o tres de los hallazgos típicos, la sensibilidad de la TCMD en nuestra serie fue del 88% en el grupo de pacientes con enfermedad hereditaria y del 100% en el grupo de pacientes con enfermedad no hereditaria. El coeficiente kappa de concordancia interobservador calculada entre los dos radiólogos con mayor y menor experiencia fue de 0,65.

Hallazgo Radiológico	Total (n 25)	Hereditarios (n 16)	No hereditario (n 9)	P
Dilatación AP (>29 mm)	22 (92%)	13 (81%)	9 (100%)	0,4571
AP (mm)	35 (32-40)	34 (31-38)	40 (35-40)	0,0371
AP/Ao > 1	21 (87%)	13 (81%)	8 (89%)	0,9456
VD/VI > 0,9	24 (96%)	15 (94%)	9 (100%)	0,7659

Tabla 20. Frecuencia de signos radiológicos de hipertensión pulmonar en pacientes con EVOP hereditaria y no hereditaria. AP: arteria pulmonar, Ao: aorta ascendente, VD: ventrículo derecho, VI: ventrículo izquierdo

Hallazgo radiológico	Total (n 25)	Hereditarios (n 16)	No hereditario (n 9)	P
Vidrio deslustrado global	21 (87%)	15 (93%)	6 (66%)	0,1162
Vidrio deslustrado centrolobulillar	9 (37%)	6 (37%)	3 (33%)	0,99
Vidrio deslustrado geográfico	4 (17%)	3 (19%)	1 (11%)	0,98
Vidrio deslustrado centrolobulillar y geográfico	8 (33%)	6 (37%)	2 (22%)	0,661
Líneas septales	23 (92%)	14 (87%)	9 (100%)	0,7354
Adenopatías mediastínicas	21 (84%)	12 (75%)	9 (100%)	0,2854

Tabla 21. Frecuencia de los hallazgos radiológicos considerados típicos.

Hallazgo radiológico	Total (n 25)	Hereditarios (n 16)	No hereditarios (n 9)	P
Extensión vidrio deslustrado centrolobulillar	9 (37%)	6 (37%)	3 (33%)	0,99
Afectación severa	6	6	0	
Afectación moderada	1	0	1	0,0111
Afectación ligera	2	0	2	
Extensión vidrio deslustrado geográfico	4 (17%)	3 (19%)	1 (11%)	0,98
Afectación severa	2	2	0	
Afectación moderada	1	1	0	0,1353
Afectación ligera	1	0	1	
Extensión vidrio deslustrado centrolobulillar y geográfico	8 (33%)	6 (37%)	2 (22%)	0,661
Afectación severa*	7	5	2	
Afectación moderada	0	0	0	>0,99
Afectación ligera	1	1	0	
Líneas septales	23 (92%)	14 (87%)	9 (100%)	0,7354
Afectación severa	9	5	4	0,8214
Afectación moderada	10	8	2	0,3495
Afectación ligera	4	1	3	0,2283

Tabla 22. Frecuencia de los hallazgos radiológicos considerados típicos de EVOP por grado de extensión. * presencia de vidrio deslustrado combinado en distintos grados en todos los campos pulmonares

Hallazgos radiológico típicos	Total (n 25)	Hereditario (n 16)	No hereditario (n 9)	P
1	2 (8%)	2 (12%)	0	
2	6 (24%)	3 (19%)	3 (33%)	0,4406
3	17 (68%)	11 (69%)	6 (67%)	

Tabla 23. Frecuencia de los hallazgos radiológicos considerados típicos

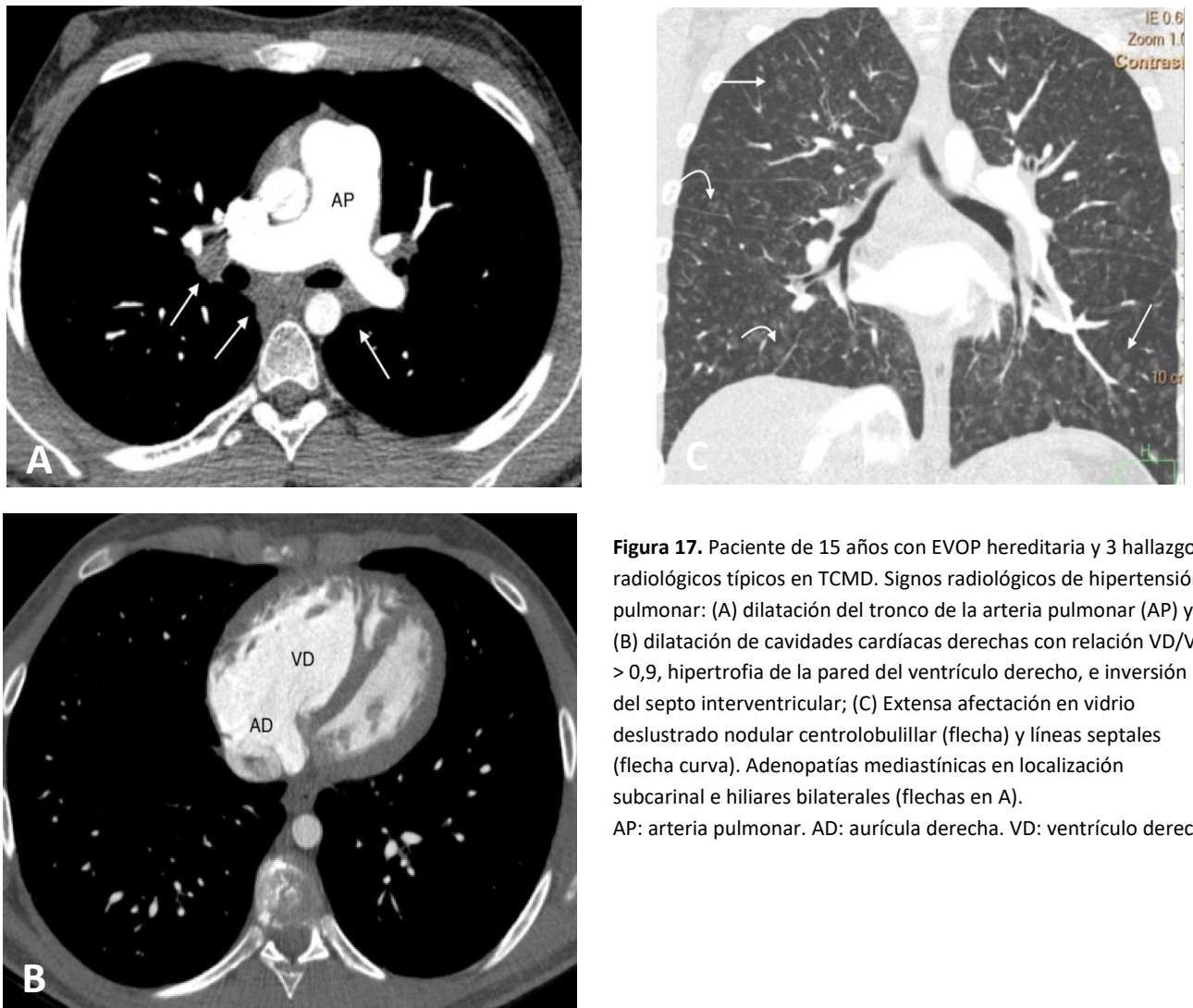


Figura 17. Paciente de 15 años con EVOP hereditaria y 3 hallazgos radiológicos típicos en TCMD. Signos radiológicos de hipertensión pulmonar: (A) dilatación del tronco de la arteria pulmonar (AP) y (B) dilatación de cavidades cardíacas derechas con relación VD/VI > 0,9, hipertrofia de la pared del ventrículo derecho, e inversión del septo interventricular; (C) Extensa afectación en vidrio deslustrado nodular centrolobulillar (flecha) y líneas septales (flecha curva). Adenopatías mediastínicas en localización subcarinal e hiliares bilaterales (flechas en A). AP: arteria pulmonar. AD: aurícula derecha. VD: ventrículo derecho

8.5. Aplicabilidad de escalas de estratificación pronósticas al diagnóstico

8.5.1 Escala Europea

a) Valoración invasiva

La mayoría de los pacientes se encontraban en riesgo intermedio al diagnóstico (64.4%) según la escala de riesgo europea. La puntuación mediana fue de 2 puntos (RQ 1.6-2.2), evidenciando una mayor puntuación en los pacientes con EVOP no hereditaria (2.1 vs 1.8 puntos, p 0.03). En el subgrupo de EVOP hereditaria, los niños presentaban mayor puntuación (2 vs 1.7 puntos, p 0.04)

	Todos (n 59)	EVOP Hereditaria (n 41)	EVOP no hereditaria (n 18)
Bajo (%)	14 (23.7)	11 (26.8)	3 (16.6)
Intermedio (%)	38 (64.4)	28 (68.3)	10 (55.6)
Alto (%)	7 (11.9)	2(4.9)	5 (27.8)

Tabla 24. Estratificación del riesgo basal según escala europea invasiva en pacientes con EVOP hereditario y no hereditario.

En los pacientes en bajo riesgo la supervivencia al año fue de 100%, en riesgo intermedio de un 69.5%, y en alto riesgo de un 35.7%. De manera que, en comparación con los pacientes en bajo riesgo, la situación de riesgo intermedio al diagnóstico multiplica por 4 la mortalidad al año (HR 3.9 IC95% 1.6-9.5), y la de alto riesgo por 9 (HR 8.8IC95% 2.8-27.4).

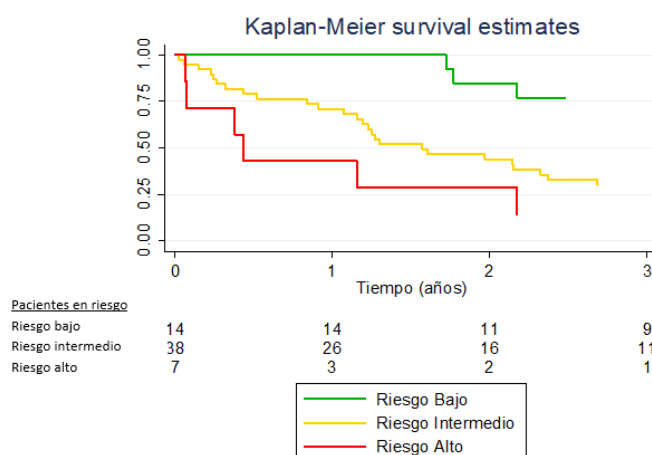


Figura 18. Supervivencia según la situación de riesgo valorada mediante la escala europea invasiva.

La puntuación obtenida en la escala se asoció significativamente a la supervivencia ($p < 0.001$), siendo esta independiente de la genética. En el análisis univariante de las variables incluidas en la escala europea al diagnóstico, ninguna mostró una asociación significativa con la supervivencia.

b) Valoración simplificada no invasiva (Método COMPERA en 3 estratos)

Al igual que en la valoración invasiva, la mayoría de los pacientes presentó una situación de riesgo intermedio, con una puntuación ligeramente superior en el subgrupo de EVOP no hereditaria (2.3 vs 2 puntos, $p 0.06$). Sin diferencias entre adultos y niños.

	Todos (n 59)	EVOP Hereditaria (n 41)	EVOP no hereditaria (n 18)
Bajo (%)	10 (17)	8 (19.5)	2 (11.1)
Intermedio (%)	41 (69.5)	28 (68.3)	13 (72.2)
Alto (%)	8 (13.5)	5(12.2)	3 (16.7)

Tabla 25. Estratificación del riesgo basal según escala europea simplificada no invasiva en pacientes con EVOP hereditario y no hereditario.

La puntuación de la escala se asoció con la supervivencia ($p < 0.001$). La supervivencia al año fue de 90% en pacientes en bajo riesgo, del 76.8% en intermedio, y 28.1% en alto.

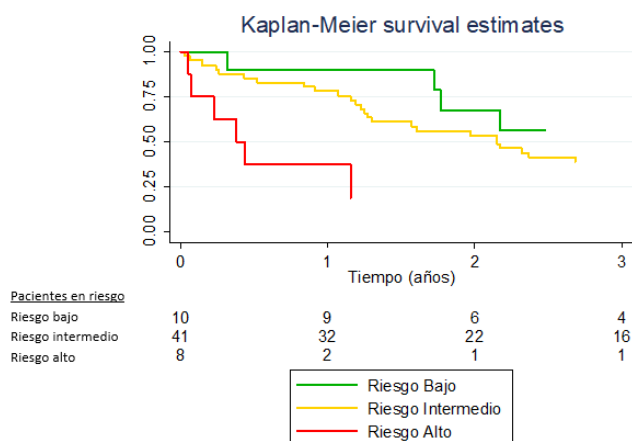


Figura 19. Supervivencia según la situación de riesgo valorada mediante la escala europea simplificada no invasiva.

8.5.2. Escala americana: REVEAL LITE 2.0

La mediana de puntuación fue de 7 puntos (5-9), con mayor puntuación en los pacientes con EVOP no hereditaria (9 vs 7 puntos, $p 0.01$). La mayoría de los pacientes con EVOP no hereditaria

se encontraban en riesgo alto, mientras que la distribución entre los 3 estratos era homogénea en la EVOP hereditaria. La puntuación fue ligeramente superior en la población infantil hereditaria (9 vs 7 puntos, p 0.19).

En la escala REVEAL LITE 2.0, 21 pacientes previamente clasificados en riesgo intermedio según la escala europea simplificada, fueron clasificados como alto riesgo. La escala REVEAL LITE evalúa 3 parámetros adicionales (Frecuencia cardíaca en reposo, Tensión arterial sistólica en reposo, e insuficiencia renal), no incluidos en la escala europea simplificada. De estos 21 pacientes, 16 (76%) presentaban una tensión arterial sistólica <110mmHg como principal factor de riesgo adicional, seguido de la frecuencia cardíaca >96lpm en 8 pacientes (38%), siendo infrecuente la presencia de insuficiencia renal (2p, 9.5%).

La puntuación obtenida en la escala REVEAL LITE se relacionó significativamente con la supervivencia (p 0.001). La supervivencia libre de trasplante al año fue de 93.75% en los pacientes clasificados como bajo riesgo, 70% en riesgo intermedio y 62.2% en riesgo alto.

	Todos (n 59)	EVOP Hereditaria (n 41)	EVOP no hereditaria (n 18)
Bajo riesgo (0-5puntos)	16 (27.12)	14 (34.15)	2 (11.11)
Riesgo Intermedio (6-7puntos)	15 (25.42)	12 (29.27)	3 (16.67)
Riesgo alto (≥8 puntos)	28 (47.46)	15 (36.59)	13 (72.22)

Tabla 26. Estratificación del riesgo basal según escala americana REVEAL Lite 2.0. en pacientes con EVOP hereditario y no hereditario.

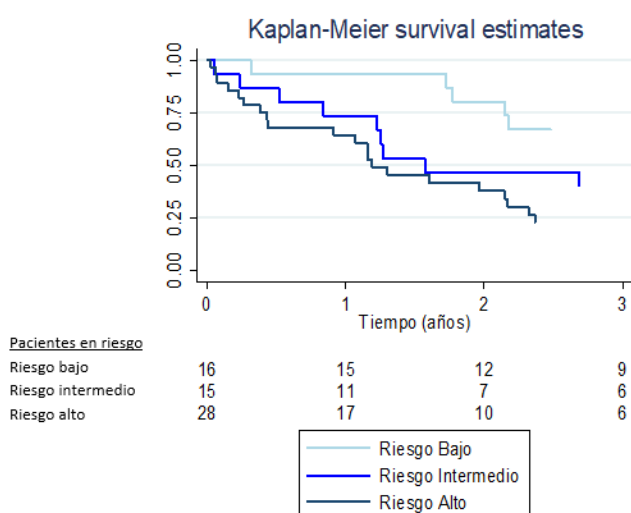


Figura 20. Supervivencia según la situación de riesgo valorada mediante la escala americana REVEAL Lite 2.0.

8.5.3 Capacidad predictiva de las escalas pronósticas

El modelo europeo de estratificación completa en tres niveles, el cual incluye el mayor número de variables disponibles, presentó una adecuada capacidad pronóstica (c-index 0.65), y capacidad de detección de pacientes con eventos (trasplante bipulmonar o éxitus) a un año (AUC 0.72 IC95% 0.61-0.82). Proporcionando una discriminación entre las distintas categorías de riesgo y con capacidad de predecir mortalidad a 1 año.

Las versiones de las escalas menos extensas, tanto la escala europea con 3 ítems como la versión americana REVEAL LITE, mostraron una capacidad muy similar (Tabla 28).

En las 3 escalas el VPN para la predicción de eventos a un año fue elevado (90-100%) en pacientes en bajo riesgo.

	C-Index	AUC IC 95%	VPN IC95%	VPP IC95%
Europea invasiva	0,66	0.72 (0.61-0.82)	100	33 (21-45)
Europea no invasiva	0,61	0,67 (0,53-0,81)	90 (82,4-96,7)	29 (17-40)
REVEAL LITE	0,64	0,67 (0,59-0,61)	93,8 (86-99,9)	33 (21-45)

Tabla 27. Capacidad predictiva de las escalas de riesgo europeas y americana.

	Bajo	Intermedio	Alto
Europea invasiva	100 68.4	69.5 28.6	35.7 7.1
Europea no invasiva	90 49.22	76.80 37.8	28.1 9.4
REVEAL LITE	93.75 63.2	70 36.7	62.2 20.7

Tabla 28. Distribución de la supervivencia libre de trasplante a 1 y 3 años según la situación de riesgo valorada mediante las escalas europeas y americana.

8.6 Manejo terapéutico

8.6.1. Uso de vasodilatadores pulmonares

La mayoría de los pacientes recibieron tratamiento vasodilatador específico (56pacientes, 95%). Los 3 pacientes que no recibieron tratamiento, tenían 11, 13 y 18 años. Todos presentaban EVOP hereditaria y desarrollaron una clínica rápidamente progresiva y evolución tórpida, por lo que requirieron trasplante pulmonar en los primeros 6 meses tras el diagnóstico de la enfermedad. Destaca uno de ellos, que debutó con baja severidad hemodinámica (RVP de 5uW), a pesar de lo cual presentaba síncope de repetición y disnea de mínimo esfuerzo, por lo que fue trasplantado de forma urgente en menos de 3 meses tras el diagnóstico.

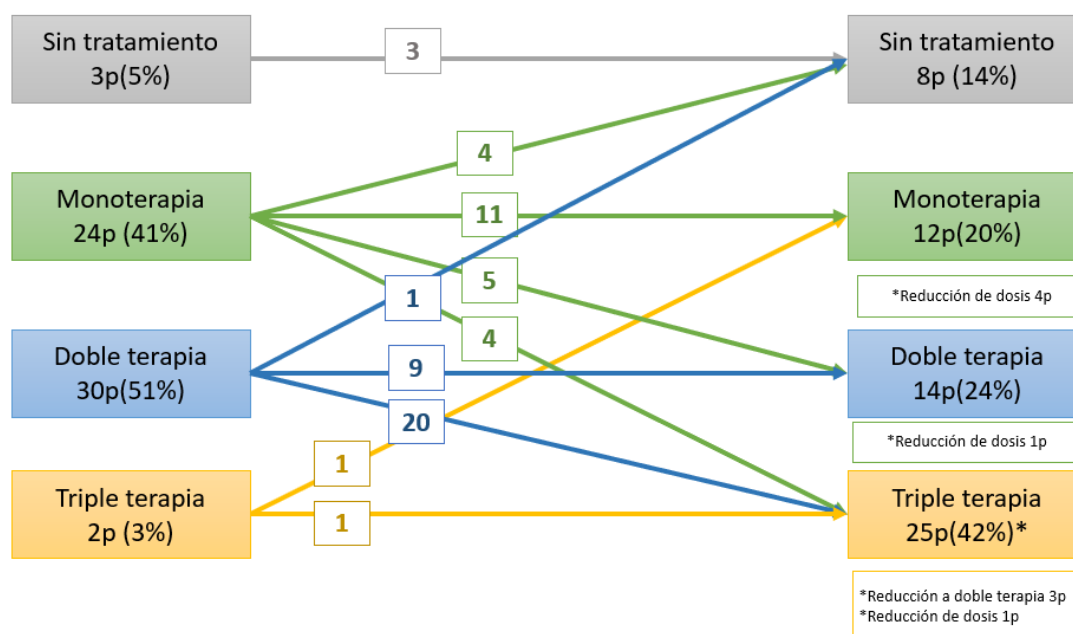


Figura 21. Tratamiento vasodilatador pulmonar específico basal y en el seguimiento.

Ante la sospecha de EVOP en muchos pacientes, solo en 25 (42%) se realizó test agudo vasodilatador, ninguno presentó edema pulmonar como complicación, 3 pacientes (12%) presentaron un resultado positivo del mismo (1 EVOP esporádico, 1 asociado a ciclofosfamida y 1 hereditario). En ausencia de sospecha de EVOP en ese momento, se inició tratamiento con bloqueadores de los canales de calcio, que fueron retirados en la primera reevaluación ante la ausencia de mejoría clínica y hemodinámica en todos los casos. Por tanto, no se consideró a ningún paciente respondedor a calcioantagonistas.

El tratamiento inicial fue mayoritariamente en monoterapia (24 pacientes, 43%), o doble terapia (30 pacientes, 53.5%). Los iPDE5 fueron los fármacos más usados en monoterapia (17 pacientes).

Durante el seguimiento un 37% de los pacientes en monoterapia escalaron a doble o triple terapia. Aunque, en 4 pacientes en los que se inició monoterapia con epoprostenol se mantuvo dicha estrategia terapéutica en el seguimiento.

Los pacientes en doble terapia recibieron principalmente una combinación de un iPDE5 y un ARE (27 pacientes, 90%), salvo 2 que recibieron un iPDE5 asociado a epoprostenol y 1 ARE asociado a iloprost.

Más de la mitad de los pacientes iniciaron diuréticos del ASA de forma previa o concomitante el tratamiento vasodilatador específico (52%), y en la mayoría se introdujeron durante el seguimiento (89%). Sin embargo, el desarrollo de edema agudo pulmonar no se relacionó con el inicio de diurético previo o concomitante al tratamiento vasodilatador (p. 0.74).

Durante el seguimiento en la mitad de los pacientes se tituló tratamiento. Además, un 62% recibió un fármaco de la vía de las prostaciclina (37 pacientes, 25 con EVOP hereditaria y 12 no hereditaria). El fármaco más utilizado fue el epoprostenol en 29 pacientes (78%), siendo infrecuente el uso de otros fármacos como el iloprost (5 pacientes, 14%), el teprostinil (2 pacientes, 5%), o el selexipag (1 paciente, 3%). La dosis de epoprostenol utilizada fue muy variable (6 a 38ng/kg/min), aunque fue más frecuente su uso a dosis bajas, con una mediana de 9ng/kg/min.

8.6.2. Tolerancia del tratamiento: congestión pulmonar e insuficiencia respiratoria

La intolerancia al inicio del tratamiento fue relativamente frecuente (12 pacientes, 21%), tanto por desarrollo de edema pulmonar (11 pacientes) como por insuficiencia respiratoria (7 pacientes).

De los 12 pacientes, 5 requirieron la retirada completa del tratamiento vasodilatador e intensificación del tratamiento diurético, a pesar de lo cual 1 precisó trasplante urgente y 4 fallecieron. Otros 5 pacientes mejoraron tras la reducción del tratamiento. Sin embargo, al igual que el grupo anterior, presentaron mala evolución: 3 necesitaron trasplante urgente y 2 fallecieron.

Por último, en 2 pacientes la reducción inicial del tratamiento vasodilatador, junto a la optimización de la oxigenoterapia y los diuréticos permitieron una posterior titulación lenta y

progresiva hasta alcanzar la triple terapia vasodilatadora. De ellos, 1 fue trasplantado de forma electiva y otro falleció súbitamente en domicilio encontrándose en LETP (Figura 22).

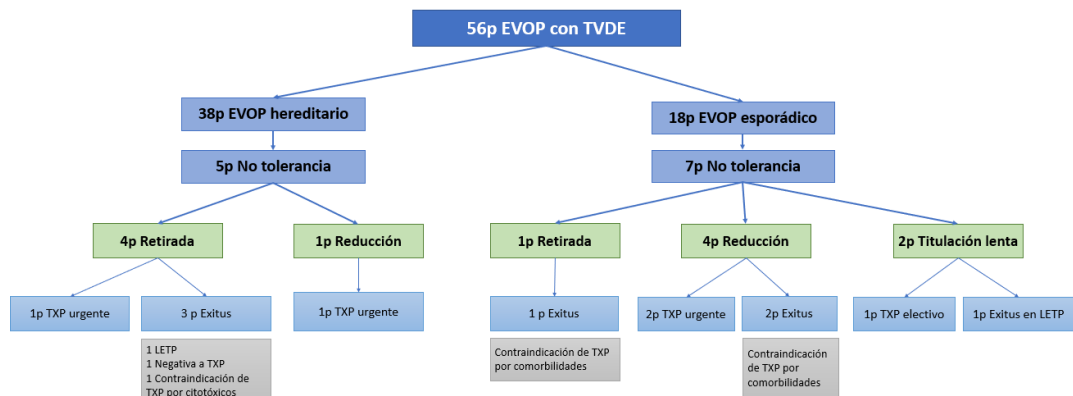


Figura 22. Diagrama de pacientes no tolerantes a tratamiento vasodilatador específico

La supervivencia al año de los pacientes que no toleraron el tratamiento vasodilatador fue muy inferior a los pacientes que lo toleraron (33.3 vs 87.5%, $p < 0.001$) (Figura 23). Se observó una relación con la presencia de mutación en el gen EIF2AK4 y la tolerancia al tratamiento ($p 0.035$). No se identificó ninguna otra característica basal que nos permitiera predecir la tolerancia.

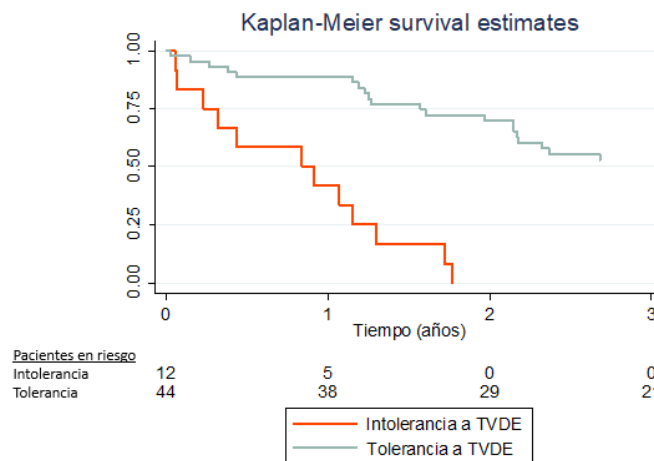


Figura 23. Supervivencia libre de trasplante según la tolerancia al inicio tratamiento vasodilatador.

Durante el seguimiento, y con la titulación de medicación, 20 pacientes desarrollaron síntomas de congestión pulmonar. Estos pacientes, requirieran o no la retirada de tratamiento, presentaron peor pronóstico ($p 0.002$)

8.7 Evolución de la EVOP

La mediana de seguimiento fue de 2 años (RQ 10 meses- 4años). La supervivencia libre de trasplante fue del 74%, 51% y 38% a los 1, 2 y 3 años respectivamente. En los primeros 6 meses un 22% de los pacientes recibieron trasplante (10 pacientes) o fallecieron (3 pacientes).

La supervivencia desde el diagnóstico se asoció a la situación de riesgo ($p < 0.001$). La supervivencia a 1 y 3 años fue de 100% y 68% en los pacientes en bajo riesgo, 69.5% y 28.6% en riesgo intermedio, y 35.7% y 7.1% en alto riesgo. (Tabla 28)

Durante el seguimiento 28 pacientes (47%) fueron trasplantados y 19 (32%) fallecieron. La causa más frecuente de fallecimiento fue la insuficiencia cardiaca (12 pacientes, 63%), seguido de la muerte súbita en domicilio (3 pacientes, 17%), la parada cardiorrespiratoria (2 pacientes, 11%), y la insuficiencia respiratoria (2 pacientes, 11%).

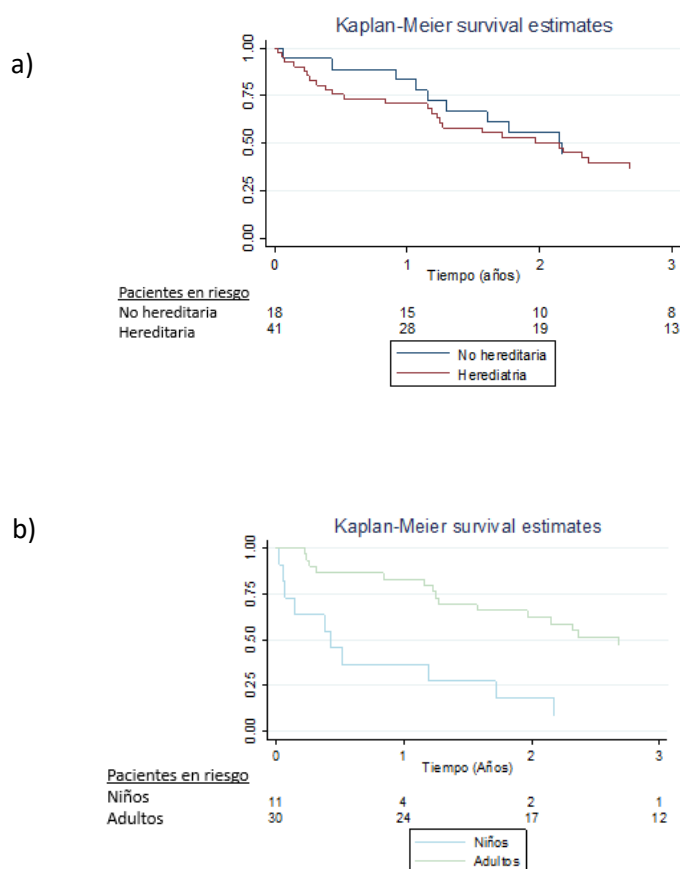


Figura 24. Supervivencia según la etiología (a) y de la edad (b) al diagnóstico de la EVOP hereditaria

La mediana de supervivencia fue de 2.06 años, siendo similar en la EVOP no hereditaria y hereditaria (2.1 vs 2 años, p 0.96), a pesar de que los pacientes con EVOP hereditaria eran significativamente más jóvenes y con menos comorbilidades. La EVOP hereditaria presentó una supervivencia libre de trasplante de 69%, 49% y 35%, y la EVOP no hereditaria de 75%, 53% y 42% a 1,2 y 3 años, respectivamente (p 0.96) Figura 24).

En la EVOP hereditaria, a pesar de que la mayoría de las familias eran portadoras de la mutación fundadora, en aquellos casos en los que había más de un familiar afecto la familia a la que se pertenecía si tenía una asociación con la supervivencia (p 0.03). Además, los pacientes con debut en la edad pediátrica presentaban mortalidad 4 veces superior a los adultos (HR 4.3 IC95% 1.9-9.6, P <0.001) con una supervivencia libre de trasplante al año de 32% (Figura 24).

8.7.1. Respuesta al tratamiento

Se evaluó la evolución de distintos parámetros tras el inicio de vasodilatadores. No se observó diferencias en la evolución de ninguno de los parámetros analizados en función de la genética.

La mitad de los pacientes mantuvieron la misma clase funcional (principalmente clase funcional III), y un 28% la mejoraron. Acorde a ello, un 44% de los pacientes mejoraron la distancia recorrida en T6MM o la mantuvieron por encima de 440metros.

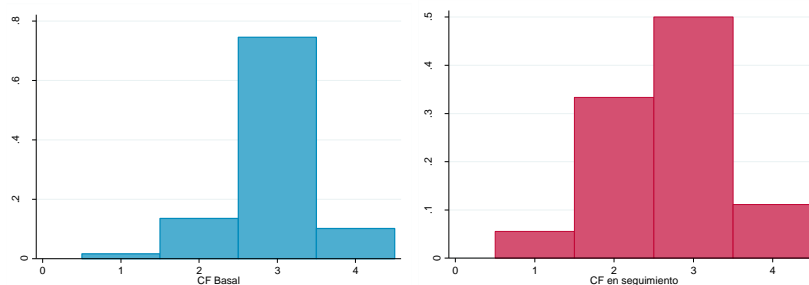


Figura 25. Evolución de la clase funcional tras el inicio de tratamiento vasodilatador pulmonar. CF: Clase funcional

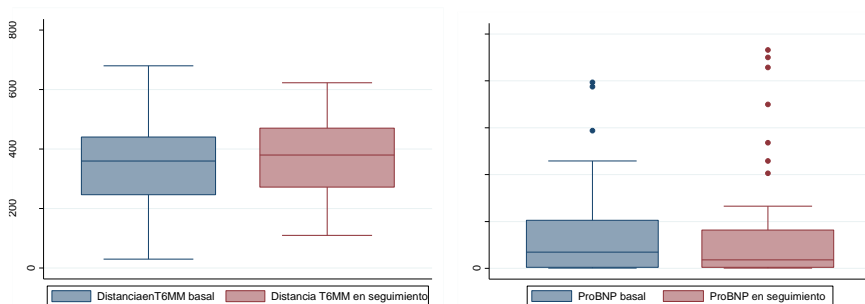


Figura 26. Evolución del test de 6 minutos y el Nt-proBNP tras el inicio de tratamiento vasodilatador pulmonar.

Solo la mitad de los pacientes presentaron mejoría de PROBNP, siendo la mediana de mejoría en este subgrupo de -800pg/ml.

Hubo una mejoría discreta de la severidad hemodinámica, con una disminución mediana de las RVP -1.4uW, y una mejoría de gasto cardiaco de 0.7 L/min. Solo un tercio de los pacientes presentaron una mejoría significativa, considerada como una reducción del 20% de las RVP o se mantuvieron con RVP <5uW. Incluso un 20% de los pacientes presentaron deterioro hemodinámico a pesar de inicio de vasodilatadores.

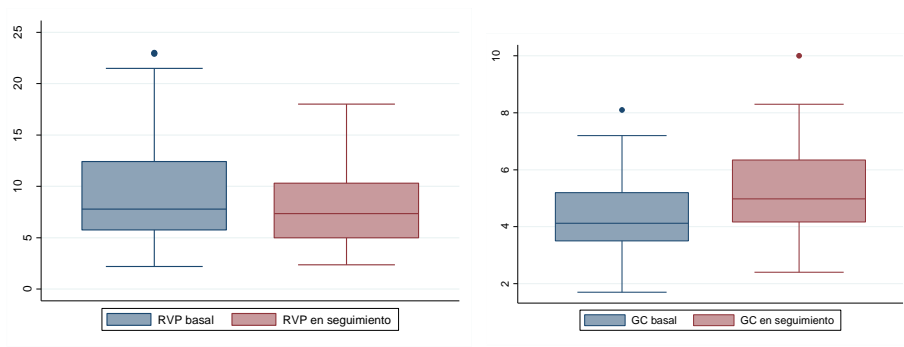


Figura 27. Evolución hemodinámica tras el inicio de tratamiento vasodilatador pulmonar. RVP: Resistencias vasculares pulmonares. GC: Gasto cardiaco.

8.7.2. Valoración pronóstica en el seguimiento

La mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta la reevaluación fue de 9 meses. Se analizó la validez de la escala pronóstica de 4 estratos en el seguimiento propuesta por las guías europeas de hipertensión Pulmonar de 2022. Fueron excluidos 6 pacientes: 4 de ellos por presentar exitus o trasplante en el mismo ingreso en el que se realizó el diagnóstico, y 2 por datos insuficientes en el seguimiento.

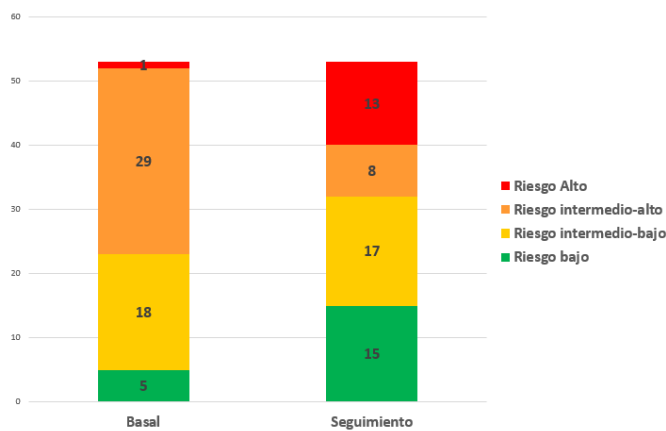


Figura 28. Evolución pronóstica en el seguimiento según la escala de riesgo europea

Más de la mitad de los pacientes se encontraban en riesgo bajo o intermedio-bajo en el seguimiento. No se evidenció diferencias en función de la genética (p 0.36), con una mediana de puntuación en ambos grupos de 2.

	Todos (n 53)	EVOP hereditario (n 22)	EVOP no hereditario (n 17)
Bajo (%)	15 (28.3)	12 (33.3)	3 (17.65)
Intermedio- Bajo (%)	17 (32.1)	11 (30.56)	6 (35.3)
Intermedio-Alto (%)	8 (15.1)	3 (8.33)	5 (29.41)
Alto (%)	13 (24.5)	10 (27.78)	3 (17.65)

Tabla 29. Situación de riesgo en el seguimiento según etiología de la EVOP.

La mediana de seguimiento desde la reevaluación fue de 11 meses (RQ 4.5-24m). La valoración del riesgo en 4 estratos en el seguimiento se relacionó con la supervivencia (p<0.001). En el análisis univariado todas las variables se relacionaron con la supervivencia: clase funcional (p <0.001), distancia en T6MM (p <0.001) y NtProBNP (p 0.005). Presentado el modelo global una capacidad predictiva buena (C-Index 0.75).

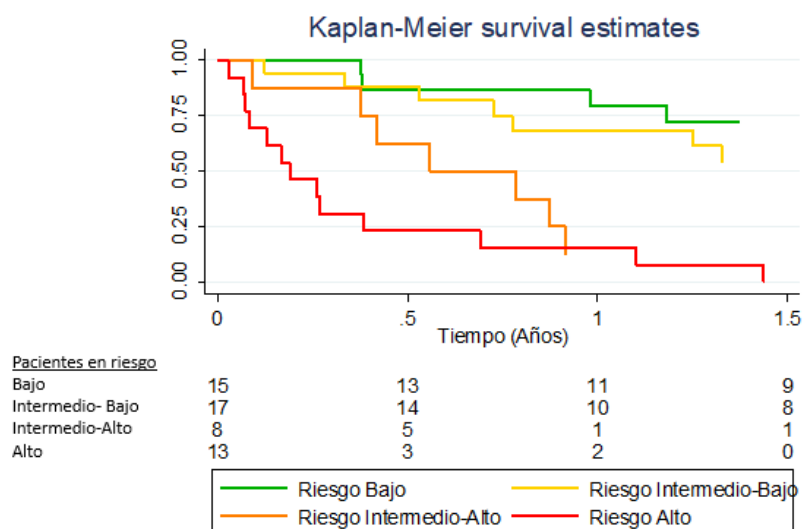


Figura 29. Supervivencia según la situación de riesgo en el seguimiento.

	Bajo	Intermedio-bajo	Intermedio-alto	Alto
Supervivencia a los 6m	86.7	85.1	56.3	19.2
Supervivencia al año	75.8	64.9	12.5	11.5

Tabla 30. Supervivencia según la situación de riesgo en el seguimiento.

En comparación con el riesgo bajo, la mortalidad en pacientes en riesgo intermedio-alto se multiplicó por 6 (HR 5.9, IC95% 2.1-17.3, P0.001), y por 12 en pacientes el alto riesgo (HR 11.8, IC95% 4.4-31.7, p<0.001).

La capacidad de predicción de un evento (fallecimiento o trasplante) a 6 meses fue buena (AUC 0.8 IC95%0.66-0.94). Una puntuación ≥ 2.5 (riesgo intermedio-alto o alto) presentó una elevada sensibilidad (76.5%), especificidad (77.8%), y VPN (87.5%). Siendo la eficiencia global de la prueba de 0.77.

	Mantienen o empeoran (n 34)	Mejoran (n 18)	p
Edad, años (RQ)	36 (22-55)	37 (30-46)	0.99
Sexo femenino (%)	22 (62.9)	6 (33.3)	0.04
HTA (%)	7 (20.6)	1 (5.6)	0.13
Diabetes mellitus (%)	3 (8.8)	1 (5.6)	0.67
Cardiopatía isquémica (%)	3 (8.6)	0(0)	0.11
EVOP hereditaria (%)	23 (65.7)	13 (72.2)	0.63
Clase funcional NYHA III-IV (%)	27 (77)	17 (94.4)	0.19
DLCO (%)	32 (28-38)	32 (30-35)	0.76
NT-proBNP (pg/ml) (RQ)	616 (37-1896)	716 (92-2455)	0.69
Distancia T6MM (m) (RQ)	395 (247-465)	340 (255-388)	0.13
Saturación O2 basal (%)	93 (90-94)	94 (91-95)	0.39
Saturación mínima de O2 al esfuerzo (%)	76 (71-82)	82 (76-88)	0.47
PAPm (mmHg) (RQ)	39 (32-49)	55 (45-67)	0.003
RVP (uW) (RQ)	7.2 (5.4-9.9)	11.3 (6.9-16)	0.004
IC (L/min/m2) (RQ)	2.5 (2.3-3.2)	2.1 (1.9-3.5)	0.013
Tratamiento			
Sin tratamiento	3 (8.6)	0 (0)	0.32
Monoterapia	14(40)	8 (44.4)	
Doble terapia	17 (48.6)	10 (55.6)	
Triple terapia	1(2.9)	0 (0)	

Tabla 31. Características basales según la evolución tras inicio de tratamiento vasodilatador pulmonar. DLCO Difusión de monóxido de carbono; HTA Hipertensión arterial; IC Índice cardiaco; NT-proBNP: N-terminal del pro-peptido natriurético tipo B; NYHA: New york heart association; PAPm: Presión en arteria pulmonar media; T6MM Test 6 minutos marcha; RVP: Resistencias vasculares pulmonares.

8.7.3. Trasplante pulmonar

Todos los pacientes fueron valorados por la unidad de trasplante pulmonar para su inclusión en LETP. Fueron excluidos 10 pacientes (17%) por presentar alguna contraindicación para el trasplante pulmonar: 7 presentaban edad superior a 65 años y/o comorbilidades, 2 habían padecido una neoplasia en los 3 años previos, y 1 presentaba una elevada citotoxicidad. Además, un porcentaje elevado de pacientes rechazó la valoración de trasplante (12p, 20%); destacando que 11 de ellos presentaban EVOP hereditaria y eran de etnia romaní.

Finalmente, 37 pacientes (62.7%) recibieron una valoración positiva para la inclusión en LETP. Una mayor proporción de pacientes con EVOP hereditaria presentaron valoración positiva (29 pacientes 71% vs 8 pacientes 44%, p 0.057). De estos 37 pacientes con valoración positiva, 6 no fueron incluidos de forma activa por diferentes razones:

- Un paciente pendiente de traslado de residencia a una zona cercana al hospital de referencia, falleció por insuficiencia cardíaca.
- Un paciente prefirió ser valorado en otro centro con unidad de trasplante pulmonar por motivos sociofamiliares. Aunque posteriormente no acudió a dicho centro y rechazó el seguimiento.
- 4 pacientes se mantuvieron fuera de LETP dada la buena evolución clínica y hemodinámica, realizando un seguimiento estrecho para su inclusión en caso de deterioro. Destaca una de ellos, que a pesar de mantenerse clínicamente estable y con baja severidad hemodinámica sin tratamiento vasodilatador, y desaconsejándolo medicamente, decidió quedarse embarazada. Presentó deterioro clínico progresivo, con necesidad de cesárea urgente e implante de ECMO veno-arterial a las 22 semanas. En esta circunstancia, no pudo ser incluida en LETP por desarrollo de citotoxicidad, presentando éxitus.

Por consiguiente, 31 pacientes (52.5%) fueron incluidos en LETP. La mediana de edad fue de 33 años (RQ 17-46), la mitad mujeres (16, 51.6%) y predominaban los pacientes con EVOP hereditario (77% vs 23%, p 0.16), con casi ausencia de comorbilidades (solo un paciente presentaba hipertensión arterial). Hubo 3 pacientes fallecidos en LETP: 1 en situación crítica a pesar de tener prioridad nacional, 1 presentó muerte súbita en domicilio, y 1 durante ingreso por insuficiencia cardíaca refractaria. El tiempo en LETP de estos pacientes fue 15 días, 18 días y 20 meses. Por lo tanto, de los 31 pacientes incluidos 28 (90% del grupo total, 92% en EVOP hereditario, y 86% en EVOP no hereditario) fueron trasplantados.

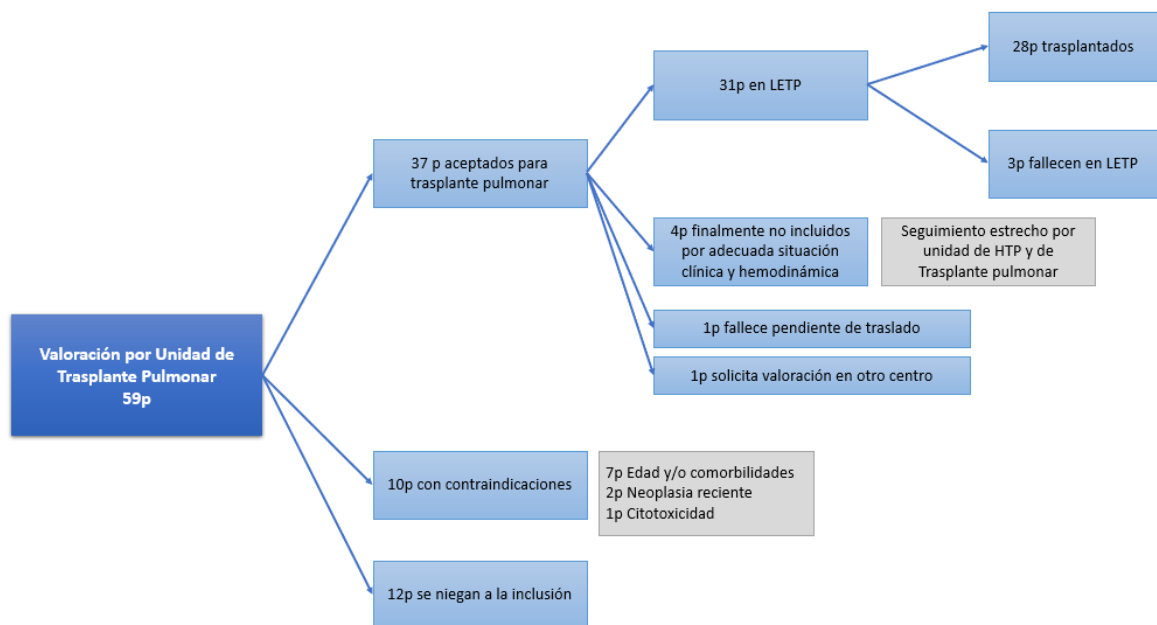


Figura 30. Diagrama de pacientes valorados en la unidad de trasplante pulmonar.

La mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta la inclusión en LETP fue de 9.3 meses, siendo algo mayor en la EVOP no hereditaria, pero de forma no significativa (11 vs 2.5 meses, p 0.75). Aunque esta diferencia fue a expensas de la población pediátrica, que presentó un tiempo hasta la inclusión de 15 días frente a 12 meses en los pacientes adultos con EVOP hereditaria.

La mediana de tiempo desde la inclusión hasta el trasplante fue de 5 meses, siendo inferior en los pacientes con EVOP hereditario (4 vs 11 meses, p 0.06). El tiempo en LETP fue inferior en los pacientes que requirieron trasplante urgente, aunque de forma no significativa (44 vs 225 días, p 0.19)

La mayoría de los pacientes requirieron un trasplante urgente debido a un deterioro clínico rápido (17 pacientes, 61%), siendo más frecuente en la EVOP hereditaria (66 vs 33%, p 0.12). Además 6 de ellos (21% de los trasplantados y 35% de los trasplantes urgentes) precisaron de implante de ECMO como puente al trasplante. Los pacientes con trasplante urgente tenían tendencia a ser más jóvenes (24 vs 34 años, p 0.19), la mitad eran mujeres (47%), y en su mayoría portadores de EIF2AK4 (88%).

La mediana de seguimiento en el postrasplante fue de 2.6 años, durante este tiempo, 7 pacientes fallecieron (26%), 4 de ellos en el primer mes postrasplante por complicaciones como infecciones, disección arterial y parada cardiorrespiratoria. Los otros 3 pacientes fallecieron a

los 2, 2.5 y 4.5 años del trasplante por fallo del injerto e infecciones. No hemos evidenciado recurrencia de la enfermedad en los pacientes trasplantados.

La supervivencia postrasplante fue del 84% a los 12 meses y 76.8% a 3 años. No hubo diferencias en la mortalidad en función de genética (p 0.53)

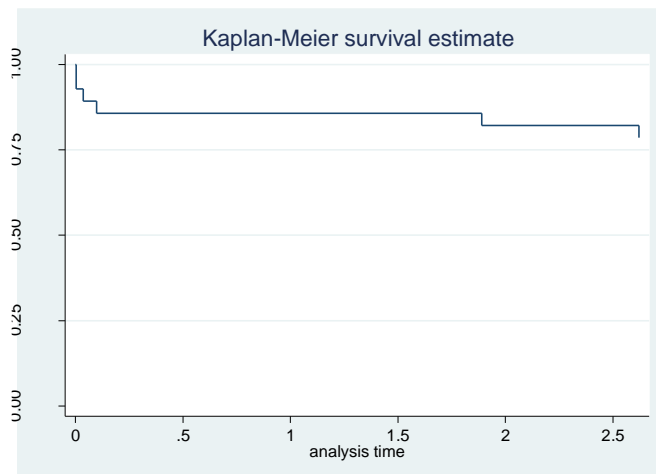


Figura 31. Supervivencia tras trasplante pulmonar.

9. Discusión

La EVOP es un grupo infrecuente de HAP del grupo 1, caracterizado por hipoxemia y reducción de la DLCO, con un curso clínico rápidamente progresivo y mala respuesta a tratamiento. Este trabajo analiza una de las cohortes más amplia descrita de pacientes con EVOP, siendo la que mayor número de pacientes con EVOP hereditaria y en edad pediátrica hasta la fecha. Hadinnapola et al. [30] en 2017 describe una pequeña cohorte con 14 portadores de mutación en el gen EIF2AK4, observando ya la dificultad en el diagnóstico de la EVOP, entidad que con frecuencia es clínicamente clasificada como HAP. Ese mismo año, Montani et al. [43] publica la serie de EVOP más larga hasta la fecha (27 EVOP hereditario, y 67 EVOP no hereditario), aunque con criterios de inclusión más laxos, pues incluyeron pacientes con elevada sospecha de EVOP por reducción de la DLCO y presencia de 2 hallazgos típicos en TCMD. Por tanto, nuestra serie es la segunda más numerosa descrita hasta la actualidad, en la que solo incluimos pacientes con diagnóstico definitivo de EVOP, y la que más casos infantiles y hereditarios incluye, aportando una mejor caracterización de esta patología.

Varios autores han descrito las características de la EVOP, y sus diferencias con la HAP, enfatizando el infradiagnóstico de esta entidad, que queda patente tanto en estudios histológicos como con el análisis del gen EIF2AK4 [30, 44-45, 110]. No obstante, solo un estudio ha comparado previamente el grupo de pacientes con EVOP hereditaria y no hereditaria [43]. Al igual que Montani et al., observamos que la EVOP hereditaria mostró un debut más precoz, y menores comorbilidades. Sin diferencias en la situación funcional, la severidad hemodinámica ni el pronóstico. Tampoco se evidenciaron diferencias en la valoración mediante técnicas de imagen, tanto con ecocardiografía como con TCMD, rasgos no analizados en estudios previos.

Aunque se han descrito pequeñas series de EVOP en edad pediátrica, nuestra serie es la que mayor número de pacientes incluye, siendo todos hereditarios. Hemos podido observar un debut y una evolución más agresiva que en los adultos, con necesidad de trasplante urgente en 7 pacientes (63%), y una mortalidad 4 veces mayor a pesar de presentar la misma base fisiopatológica. Estos hallazgos se asemejan a los observados por Montani et al. [43] en una serie de 7 pacientes pediátricos con EVOP, los cuales presentaban en su mayoría una clase funcional III-IV, con una evolución rápida y mala respuesta al tratamiento, falleciendo 2 de ellos y requiriendo trasplante bipulmonar los otros 5 pacientes en los 2 primeros años tras el diagnóstico.

Conseguir el diagnóstico de certeza de la EVOP es con frecuencia un reto. Por ello, diversos estudios han tratado de caracterizar este subgrupo, a pesar de lo cual persiste un elevado infradiagnóstico. Los resultados expuestos muestran herramientas que pueden constituir un papel fundamental en el diagnóstico: la TCMD y la PECP. La TCMD se postula como una prueba de utilidad indiscutible, con una elevada especificidad en el diagnóstico de la EVOP [2,111]. No obstante, en nuestro estudio la ausencia de hallazgos típicos no descartó la EVOP, además la TCMD no permitió diferenciar la etiología ni el riesgo de edema agudo pulmonar, aspectos no explorados en estudios previos. La PECP muestra un patrón característico, con una desproporción entre la severidad de las alteraciones y la hemodinámica. Este patrón no fue patognomónico, por lo que nos permite elevar la sospecha clínica, pero no establecer el diagnóstico de EVOP.

Al igual que en otras patologías, la genética se muestra como una herramienta esencial en el diagnóstico adecuado de la EVOP [83-85], especialmente en la población pediátrica donde en muchas ocasiones no es posible realizar otras pruebas complementarias como la DLCO, fundamental en la sospecha de esta entidad. Dada la naturaleza autosómica recesiva, el estudio de familiares de primer y segundo grado permite la detección de un porcentaje elevado de casos, sobre todo en las familias con mayor consanguineidad. El adecuado despistaje familiar y el consejo genético, se consolida como un pilar fundamental en la EVOP hereditaria. No obstante, con mayor frecuencia que en otros grupos de HAP observamos un rechazo al estudio de familiares [88], impidiendo el correcto consejo genético.

Las escalas de riesgo se consideran el principal pilar para orientar el manejo terapéutico de los pacientes con HAP [2,70], y son varios los registros (SPAHR, COMPERA, FPHR, REVEAL) que han demostrado su valor predictivo en la población con HAP [62-67]. No obstante, su aplicabilidad no ha sido evaluada en pacientes con EVOP hasta el momento. Tanto la escala de riesgo europea como la americana han demostrado un adecuado valor predictivo para la estratificación de pacientes en riesgo bajo, intermedio o alto de mortalidad, destacando su elevado VPN. Por tanto, el uso de estas escalas nos permite identificar pacientes en bajo riesgo, y adecuar la agresividad del manejo en función de ello.

La mejoría de la situación de riesgo en el seguimiento de pacientes con HAP se ha asociado a una disminución de la mortalidad, recomendando un seguimiento estructurado basado en la evaluación rutinaria del riesgo [2, 63-64, 70]. En nuestro estudio un tercio de los pacientes con EVOP mejoraron su situación de riesgo con tratamiento, y en consecuencia presentaron una

supervivencia mayor. Este subgrupo se caracterizó por una mayor severidad hemodinámica y menor insuficiencia respiratoria. Por tanto, la aplicación de escalas de riesgo de la HAP nos puede permitir clasificar a los pacientes según su pronóstico, y adecuar la agresividad del manejo en función de ello.

A pesar del riesgo de edema pulmonar, muchos de los pacientes mejoran su situación pronóstica tras el inicio de tratamiento vasodilatador específico. De acuerdo a los resultados observados, recomendamos iniciar tratamiento vasodilatador en los pacientes con EVOP, aunque siempre debe realizarse de forma lenta y progresiva y en centros con experiencia, debido a que no se ha identificado ninguna característica que nos permita predecir que pacientes van a mostrar una evaluación rápidamente progresiva.

**OBJETIVO 1: Establecer las características epidemiológicas, clínicas y hemodinámicas de los pacientes con EVOP en función del sustrato genético subyacente en España.
(Hipótesis A)**

Epidemiología y características basales

La EVOP es un subgrupo e HAP que se caracteriza por la disminución severa de la DLCO y la insuficiencia respiratoria [29,55]. A pesar de tratarse de una enfermedad rara, tiene una gran relevancia debido a su mal pronóstico y el riesgo de edema pulmonar al iniciar tratamiento vasodilatador [29,54-55]. Varias causas se han asociado al desarrollo de la EVOP [34,39], aunque son pocos los estudios que comparan las posibles diferencias en función de la etiología de la EVOP.

La EVOP tanto hereditaria como no hereditaria abarca un rango amplio de edad, desde la infancia hasta edad avanzada. La EVOP no hereditaria se ha asociado clásicamente a varones entorno a la quinta o sexta década de la vida, con antecedentes de tabaquismo [29], mientras que la EVOP hereditaria se caracteriza por una edad de presentación más temprana, y menor prevalencia de comorbilidades [30,43]. En nuestro estudio observamos características similares salvo por la ausencia de predominio de ningún género en ninguno de los subgrupos.

A pesar estas diferencias epidemiológicas entre la EVOP hereditaria y no hereditaria, Montani et al. describen una presentación clínica similar en ambos subgrupos, caracterizada por un deterioro funcional y un grado de hipertensión pulmonar severo [43]. De la misma manera, no hemos observado diferencias significativas en la presentación clínica salvo por la mayor prevalencia de edema en miembros inferiores en los pacientes con EVOP no hereditario. En comparación con los pacientes con HAP del registro español REHAP [9-10], los pacientes con EVOP presentaron una ausencia de predominio del género femenino, peor clase funcional (CF III-IV 68 vs 85%), y una menor capacidad de esfuerzo (distancia recorrida en T6MM 420 vs 360m). Sin embargo, la severidad hemodinámica fue mayor en los pacientes con HAP que con EVOP (RVP 11.7 vs 7.8uW). Por lo tanto, en la EVOP se observa una desproporción entre la disminución de la capacidad funcional y la severidad hemodinámica en comparación con otros subgrupos de HAP [44].

La EVOP hereditaria tiene un debut más precoz que la no hereditaria.
Sin embargo, no presenta diferencias en la situación funcional, ni la
severidad hemodinámica.

En comparación con la HAP, la EVOP presenta mayor deterioro
funcional a pesar de una menor severidad hemodinámica.

La DLCO se mostró severamente reducida en la mayoría de los pacientes (87%), y la hipoxemia estaba presente en un tercio de los pacientes (27%), siendo rasgos característicos de esta entidad [44,55]. El remodelado vascular pulmonar, con especial afectación a nivel capilar y venular en la EVOP, producen una reducción del volumen sanguíneo capilar, que justifica la reducción de la DLCO, y es independiente de la elevación de las RVP [122,48]. En algunos casos hemos observado que la reducción de la DLCO precede a la elevación significativa de las RVP, lo cual puede traducir una afectación a nivel capilar y venular más significativa que la afectación arterial en los estadios iniciales. Por otro lado, la DLCO se asoció inversamente a las RVP, sugiriendo que el grado de afectación de la DLCO guarda relación con el grado de afectación de la vasculatura pulmonar, y por tanto con el grado de evolución de la enfermedad. En 2018, Montani et al. publican un caso clínico de una paciente con EVOP hereditario y evolución similar [123]. La paciente presentaba inicialmente una reducción moderada de la DLCO (51%) y mínima elevación de RVP 2.2w, presentando a lo largo de 8 años un descenso progresivo de la DLCO hasta 23% y una elevación de las RVP hasta 6.6uW. Por lo tanto, la EVOP es una enfermedad que afecta al árbol vascular pulmonar en toda su extensión, y el grado de insuficiencia respiratoria o severidad hemodinámica puede ser la expresión de la mayor o menor afectación de los distintos niveles del lecho vascular pulmonar.

El grado de disminución de la DLCO parece ser un marcador de la
afectación del lecho vascular y de la evolución de la enfermedad.

La reducción de la DLCO también se ha justificado por la presencia de edema intersticial [122,48], no obstante, no se ha observado una relación de la DLCO con el desarrollo de edema pulmonar en su evolución en nuestro estudio ni en previos.

Por tanto, como hemos expuesto, en nuestro estudio y en el de Montani et al. [44], los únicos que comparan la EVOP hereditaria y no hereditaria, las características clínicas basales no nos permiten diferenciar ambas entidades. Como novedad en este estudio se compara el nivel de Nt-proBNP al diagnóstico, observando una mayor elevación de Nt-proBNP en los pacientes con EVOP no hereditaria. Además, es la primera vez que se evalúan las características ecocardiográficas de la EVOP, sin evidenciar características específicas que lo distinguan de la HAP. No obstante, en los pacientes con EVOP no hereditaria en comparación con la EVOP hereditaria, existe una mayor dilatación de la AD y una tendencia a menor relación TAPSE/PSAP. Estas características sugieren una peor adaptación del VD a la elevación de las presiones pulmonares en los pacientes con EVOP no hereditario.

Los pacientes con EVOP no hereditaria presentan mayor Nt-proBNP y dilatación de la aurícula derecha, lo cual sugiere una peor adaptación del ventrículo derecho.

Factores predisponentes

Los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) asociados a las cardiopatías izquierda (hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, cardiopatía isquémica y obesidad) se han relacionado con el desarrollo de EVOP [29]. Hemos podido observar que la cohorte de pacientes con EVOP no hereditaria tiene una mayor prevalencia de FRCV que los pacientes hereditarios, destacando la mayor proporción de tabaquismo (55.6 vs 12.5%) y de hipertensión arterial (38.9 vs 3%). A pesar de ello, hubo tres pacientes dentro del grupo de EVOP no hereditaria, todas mujeres con debut entre los 45-50 años sin antecedentes de tabaquismo ni otros FRCV. Por tanto, aunque parece existir una asociación entre los FRCV y la EVOP, la ausencia de FRCV no debe hacernos descartar esta entidad.

El tabaco está asociado al desarrollo de disfunción endotelial, y provoca alteraciones en la permeabilidad vascular pulmonar [41-42]. Series previas, han observado una exposición a tabaco en pacientes con EVOP entre el 57-85%, mayores a las observadas en HAPI (44-50%)

La EVOP no hereditaria presenta mayor prevalencia de FRCV y tabaquismo, sin embargo, su ausencia no descarta la enfermedad

[34,44], postulando una predisposición del tabaco por el endotelio capilar y venular. En nuestra serie el tabaquismo fue discretamente superior en pacientes con EVOP no hereditaria (55.6%) al descrito en la HAP, y significativamente mayor al de la EVOP hereditario, sugiriendo un posible papel como factor coadyuvante en el desarrollo de la EVOP. No obstante, serían necesarios más estudios para establecer su papel en la fisiopatología de esta entidad.

Otros factores han sido asociados al desarrollo de EVOP, entre ellos la **neurofibromatosis tipo 1**. La HAP es una complicación infrecuente pero severa de esta la neurofibromatosis tipo 1, y en algunos casos se ha documentado un comportamiento venooclusivo [36-37]. Se ha clasificado dentro del grupo 5 de la HAP debido a que no se conocen los mecanismos involucrados en su desarrollo [2], y por ello se ha postulado que pueda actuar como factor adyuvante más que causal en el desarrollo de la enfermedad. No obstante, en los casos descritos hasta la actualidad no se han evidenciado factores genéticos ni ambientales que corroboren esta hipótesis [124]. La forma de presentación es tardía, en la quinta o sexta década de la vida, con predominio en mujeres, y se caracteriza por una disminución de la DLCO a pesar de ausencia de enfermedad parenquimatosa, una elevación de las RVP muy severa, con mal pronóstico a pesar del tratamiento y supervivencia libre de trasplante a 1 y 3 años de 87 y 54% respectivamente [35,125]. En nuestra serie, destaca una paciente con antecedente de neurofibromatosis tipo 1, aunque en este caso además presentaba exposición a ciclofosfamida como posible causa de la EVOP. Debemos resaltar que nuestra paciente presentaba características similares a las descritas en el subgrupo de HAP asociada neurofibromatosis, incluyendo una importante severidad hemodinámica, la cual no es un dato típico de los pacientes con EVOP. A pesar del mal pronóstico descrito tanto en la EVOP como en la HAP asociado a neurofibromatosis, la paciente inició doble terapia oral, con posterior asociación de epoprostenol, encontrándose viva tras 6 años de seguimiento, con buena situación funcional, aunque persistencia de severidad hemodinámica. Si bien en este caso no podemos establecer una relación causal con la neurofibromatosis dada la exposición a ciclofosfamida, la forma de presentación y las características son muy similares a las descritas en este subgrupo.

El aceite tóxico de colza, ha sido históricamente uno de los principales tóxicos asociados al desarrollo de HAP [2-3]. El Síndrome del aceite tóxico (SAT) es una entidad clínica aparecida en España en 1981 a raíz de la ingesta de aceite de colza desnaturalizado que se desvió fraudulentamente para el consumo humano [38]. En la fase aguda hasta el 20% de los pacientes desarrollaron HAP, la cual se resolvió tras esta fase en la mayoría de ellos [39-40]. En la fase crónica la prevalencia de HAP se reduce al 2.4% siendo en su mayoría formas leves de HAP, aunque supone una de las principales causas de mortalidad asociadas al SAT [40, 126]. No se

conoce el mecanismo fisiopatológico, aunque se postula un mecanismo autoinmune y una posible susceptibilidad genética. Uno de los pacientes con EVOP no hereditaria, presentaba antecedente de SAT a los 3 años de edad, con clínica fundamentalmente osteomuscular en fase aguda, y desarrollo tardío de HAP. Se han descrito casos de HAP en pacientes sin afectación pulmonar en fase aguda [39], como en este caso. Entre sus características al diagnóstico destaca la desproporción entre la afectación funcional y hemodinámica, en clase funcional III con reducción de la DLCO e hipoxemia al esfuerzo, a pesar de una elevación ligera de las presiones pulmonares (RVP 4.1uW). La reducción ligera de la DLCO ha sido ampliamente descrita en pacientes con SAT, mientras que la reducción moderada-severa solo se ha descrito en contexto de HAP muy severa [8]. Los estudios histológicos publicados observaban patrones indistinguibles de la HAP idiopática, que asociaban fibrosis de la íntima a nivel venular en los casos más severos [8], y, por lo tanto, podrían corresponder a un fenotipo venooclusivo. No obstante, estos estudios son antiguos y sería necesario profundizar en estos hallazgos para confirmar la relación del SAT y la EVOP.

Situaciones especiales: Población pediátrica

La prevalencia de EVOP en la edad infantil estima entorno al 2% de los pacientes con HAP [127], no obstante, probablemente se encuentra infraestimada pues su diagnóstico supone un reto igual o mayor que en la población adulta. En la población pediátrica no es infrecuente la limitación para la realización de pruebas como el T6MM o la DLCO, fundamentales en la sospecha diagnóstica de la EVOP [129-130]. Beghetti et al. describen que hasta el 50% de los pacientes pediátricos con HAP no disponen de TCMD [131], y en ocasiones el diagnóstico se establece sin CCD a través de otras pruebas. En nuestra serie son pocos los pacientes que no disponen de estas pruebas, 1 paciente no disponía de DLCO y T6MM, otro de T6MM y 2 de cateterismo, debutando los 3 pacientes en situación crítica, con necesidad de TXP o exitus en los primeros meses. A pesar de ello, no podemos descartar que exista un infradiagnóstico sobre todo en los primeros años de vida, donde la realización de estas pruebas es más limitada.

El primer caso pediátrico de EVOP fue descrito por Weisser et al. en 1967 [132], tratándose de una paciente de 15 años con disnea rápidamente progresiva, acompañada de síncope e insuficiencia cardiaca, que es diagnosticada de HAP, pero presenta una evolución fatal con exitus en menos de 6 meses, obteniendo el diagnóstico de EVOP en la autopsia. Posteriormente, dada la rareza de la enfermedad y la dificultad diagnóstica, son pocas las series de EVOP pediátrica publicadas [43,45,128]. Woerner et al. publica en 2014 la serie más larga hasta el momento, en la que incluye 9 pacientes con diagnóstico histológico, sin estudio genético, no estandarizado en

ese momento [128]. Por tanto, nuestra serie incluye el mayor número de pacientes pediátricos con EVOP en la actualidad, siendo en este caso todos los pacientes portadores de mutación en EIF2AK4.

Ambas series muestran características similares. La edad media al diagnóstico se encuentra entre los 13-14 años sin predominio de género femenino. El síntoma cardinal fue la disnea al igual que en otros subgrupos de HAP. No obstante, tanto en las series publicadas de EVOP como en la nuestra, la mayoría de los pacientes se encontraba en clase funcional III al diagnóstico, mientras que en pacientes con HAPI o HAP hereditaria infantil entre el 50- 64% se encuentran en clase funcional I-II [127, 128]. Entorno un tercio de los pacientes con HAP infantil debutan con síncope, de manera similar que lo observado en la EVOP. El tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico en EVOP no heredable pediátrica observado por Woerner et al. fue prolongado (media de 21 meses), en comparación con lo observado en EVOP heredable (8.5 meses). Por tanto, la realización de estudio genético que incluya EIF2AK4 en población infantil con diagnóstico de HAP o antecedentes familiares parece un pilar fundamental para el diagnóstico precoz de esta entidad.

La reducción de la DLCO es un hallazgo de gran relevancia en la sospecha de EVOP [2]. En las series reportadas se observa como la reducción de la misma puede ser ligera a pesar de presentar una elevación severa de las presiones pulmonares [30,43]. En el subgrupo de pacientes pediátricos observamos una reducción severa de la DLCO al diagnóstico (<40%) en la mayoría de los pacientes. Solo dos pacientes diagnosticados mediante cribaje familiar presentaron una reducción ligera o moderada (66 y 48%), con presiones pulmonares levemente elevadas (RVP 2.2 y 3.1uW, respectivamente) De tal manera que al igual que en los adultos observamos una relación entre la reducción de la DLCO y la severidad hemodinámica, como marcadores de evolución de la enfermedad.

Hemos observado un deterioro funcional severo al diagnóstico mayor que en la población adulta, con una progresión rápida de la enfermedad, y con una supervivencia libre de trasplante al año del 32%, similar a la descrita en otras series [43,45,128]. Aunque, no hay recomendaciones específicas sobre el manejo en edad pediátrica, los datos observados sugieren que deben ser remitidos a una unidad de trasplante pulmonar en el momento de su diagnóstico.

Los pacientes pediátricos mostraron una evolución más agresiva, que requirió con frecuencia trasplante urgente.

La reducción de la DLCO, los parámetros ecocardiográficos y la severidad hemodinámica no difirieron de la población adulta con EVOP hereditaria. Además, se observa una evaluación pronóstica al diagnóstico peor que los adultos, con una evolución agresiva en la mayoría de los casos. Todo ello sugiere un diagnóstico tardío en este subgrupo. Por consiguiente, ante la dificultad diagnóstica de esta población pediátrica, y la similitud en su presentación con otras formas de HAP, adquiere mayor relevancia aún sospechar EVOP en pacientes con HAP e hipoxia marcada, valorando los hallazgos en TCMD y el estudio del gen EIF2AK4.

OBJETIVO 2: Establecer la aplicabilidad de los protocolos de consejo genético en pacientes con EVOP. (Hipótesis B)

El descubrimiento del gen EIF2AK4 en 2014, único gen asociado al desarrollo de EVOP, ha supuesto un avance importante para su diagnóstico [83-85]. El patrón de herencia es autosómico recesivo con penetrancia completa, lo cual se asocia con frecuencia a poblaciones con endogamia. Nuestro grupo ya describe en 2018 el predominio de pacientes de etnia romaní en España, probablemente asociado a la elevada consanguineidad en esta población [45, 98-99]. El presente estudio amplía los datos previamente publicados, observando que además del predominio de la etnia romaní (83% de los pacientes con EVOP hereditario), existe una agrupación geográfica en el centro y norte de la península Ibérica (Figura 14). Esto último puede deberse a que la distribución poblacional en España difiere significativamente en las distintas regiones, de tal manera que en el norte de la península Ibérica son más frecuentes grupos poblacionales pequeños, y con frecuencia aislados geográficamente. Diversos estudios demográficos han observado una mayor prevalencia de consanguineidad (más de 3 veces mayor) en este tipo de poblaciones en comparación con zonas industrializadas o áreas urbanas [100]. Además, uno de los pacientes era de etnia árabe y procedía del norte de África, lugar que, junto a Oriente Medio y Asia Occidental, son las regiones mundiales con mayor índice de consanguineidad [133].

En la actualidad, el consejo genético y los test genéticos, forman parte de la práctica clínica habitual en pacientes con HAP y EVOP [2,81,86]. En concreto, la incorporación del estudio del gen EIF2AK4, nos ha permitido el diagnóstico de pacientes en ausencia de criterios no invasivos de EVOP [11, 82]. El estudio genético de los pacientes con sospecha de EVOP evidenció mutaciones en el gen EIF2AK4 de todos los pacientes con historia familiar de EVOP, y en 28 (29%) con sospecha de EVOP sin antecedentes familiares. Debemos destacar que, de estos 28 pacientes, 20 no cumplían criterios no invasivos de EVOP, y, por tanto, habrían mantenido un diagnóstico de HAP idiopática o familiar, con importantes implicaciones en el manejo y el pronóstico [87]. Estos resultados van en la línea de los publicados por Montani et al. [43], que observan una prevalencia de portadores de mutaciones en el gen EIF2AK4 del 100% en pacientes con EVOP familiar, y 25% en aquellos con EVOP esporádica. Si analizamos los resultados del estudio genético en HAP, Girerd et al. [88] observan mutaciones en el 17% de los pacientes con HAP idiopática, y el 89% familiar tras estudiar 6 genes asociados a la HAP en 529 pacientes.

Igualmente, nuestro grupo de trabajo publicó recientemente el resultado del estudio de 298 pacientes con HAP sometidos a un panel de más de 20 genes, mostrando mutaciones en el 14% de los pacientes con HAP idiopática y en el 83% de los pacientes con HAP familiar [87]. Estos hallazgos ponen de manifiesto el elevado rendimiento del estudio del gen EIF2AK4 en pacientes con sospecha de EVOP, igual o mayor que el estudio de otros genes en pacientes con HAP.

El estudio del gen EIF2AK4 muestra un elevado rendimiento diagnóstico en pacientes con sospecha de EVOP.

EL 100% de los pacientes con antecedentes familiares y el 29% de los pacientes con sospecha de EVOP sin antecedentes familiares presentaban mutación bialélica en el gen EIF2AK4.

El estudio genético en la EVOP, al igual que en otras patologías hereditarias, adquiere especial importancia en el diagnóstico precoz de familiares [86, 134]. Llama la atención que el tiempo desde inicio de los síntomas hasta el diagnóstico no difiere entre hereditarios y no hereditarios en nuestra serie. Esta contradicción probablemente se debe a que la mayoría de los pacientes diagnosticados a través del despistaje familiar ya presentaban síntomas por los que no habían consultado en el momento del estudio. Actualmente hay 5 pacientes en seguimiento portadores en homocigosis de la mutación fundadora, sin evidencia de la enfermedad. Su seguimiento nos permitirá conocer la evolución natural de la enfermedad y mejorar los protocolos de seguimiento de estos pacientes.

Los resultados obtenidos del estudio de familiares en nuestra cohorte se centran principalmente en familias de etnia romaní, caracterizadas por su gran extensión y elevada endogamia [98-99]. El cribaje de familiares permitió identificar a un elevado número de portadores homocigotos y heterocigotos. Un porcentaje no despreciable de familiares presentó mutación bialélica (8.8% del total de los estudiados y 10.5% de los familiares de primer y segundo grado). Además, observamos una prevalencia muy elevada de portadores entre los familiares de 1º y 2º grado (75.5%), e incluso en parientes más lejanos (50%). La presencia de numerosos portadores conlleva un riesgo elevado de que se formen nuevas familias en las que ambos progenitores sean portadores, o incluso, como ocurre en 2 casos de nuestra cohorte, en los que un paciente homocigoto tiene una pareja portadora, elevando el riesgo de enfermos en la descendencia al 50%. En estos casos, es muy importante exponer las técnicas disponibles para evitar la

transmisión de la mutación a la descendencia, como la adopción, el diagnóstico prenatal o el diagnóstico preimplantacional [86, 134].

El cribado de familiares de primer y segundo grado mostró un elevado número de portadores: 10.5% de familiares con mutaciones bialélicas y un 75% de portadores heterocigotos.

El consejo genético al paciente y sus familiares es un pilar fundamental en el tratamiento de la EVOP hereditaria.

Por otro lado, debemos resaltar que hay un porcentaje elevado de familiares que rechazan el estudio genético (38% de los familiares de 1 y 2º grado), a pesar de que 1 de cada 10 padece la enfermedad, y la mayoría son portadores de la mutación. En familias con varios enfermos y consanguinidad se ofreció el estudio a familiares más lejanos y a las parejas de portadores de la mutación. Pese a que la mitad de los estudiados fueron portadores de la mutación, de nuevo muchos rechazaron recibir consejo genético. Son escasos los datos disponibles sobre la aceptación del consejo genético en familiares de pacientes con HAP heredable. El rechazo en nuestra muestra de EVOP fue muy elevado en comparación con el publicado por Girerd et al. [88] en población con HAP idiopática o familiar. En este estudio ofrecen la realización de test genético a 272 familiares de pacientes con HAP hereditaria, de los cuales solo uno rechazó la realización del test, aunque hubo otros 17 (6.25%), que tras realizarse el estudio no acudieron a recoger los resultados.

El elevado rechazo del consejo genético supone una limitación para la prevención y el manejo de la EVOP hereditaria.

Las principales razones que motivan a los familiares de pacientes con HAP a realizarse el test genético son el conocimiento del riesgo personal de padecer la enfermedad (42%), seguido del riesgo de transmitirlo a su descendencia (35%) [88]. Es por ello, que no debemos olvidar que el resultado negativo del estudio en familiares tiene un importante impacto, pues no tendrán riesgo de desarrollar la enfermedad ni de transmitirlo a su descendencia. En nuestra experiencia, esto puede transmitir tranquilidad a la familia, y disminuye posibles sentimientos como la culpa o la injusticia.

¿A quién debemos realizar estudio del gen EIF2AK4?

A **todos los pacientes con HAP** idiopática y familiar como recomiendan las guías europeas de HAP de 2022 [2], aunque no exista sospecha clínica de EVOP. Como hemos observado, aunque la reducción de la DLCO es característica y la presencia de alteraciones típicas en TCMD es frecuente, existen casos que en el debut solo presentan alteraciones incipientes, siendo diagnosticados entre un 3-12% de HAP idiopática [30,110,135]. Además, en aquellos casos en los que las características fenotípicas sugieran una EVOP, el estudio debería realizarse de forma urgente por las implicaciones terapéuticas que conlleva.

Por otro lado, no debemos olvidar que existen otras causas de disminución de la DLCO que pueden simular la EVOP. Concretamente la HAP asociada a mutaciones en el gen TBX4, es una entidad infrecuente, con presentación heterogénea, pero caracterizada por la disminución severa de la DLCO, y la asociación frecuente de afectación intersticial pulmonar [56]. No se ha observado el desarrollo de edema pulmonar con tratamiento vasodilatador en este subgrupo, beneficiándose del tratamiento específico de la HAP. Por tanto, el estudio genético de los pacientes con HAP y disminución de la DLCO nos permite valorar alteraciones genéticas subyacentes, que tienen distinto manejo y pronóstico. También se recomienda su realización en pacientes con **HAP asociada a tóxicos** [2, 81], varios de los cuales se han asociado al desarrollo de un fenotipo venooclusivo [90, 136-138]. Souza et al. [138] analizan a los pacientes con HAP asociado a anorexígenos evidenciando una prevalencia de mutación en BMPR2 del 22%. Montani et al. [34] observan 5 casos de EVOP hereditaria en pacientes con una exposición leve a disolventes orgánicos, no obstante, no evidencian mutaciones genéticas en pacientes con exposiciones mayores. En nuestra experiencia no hemos evidenciado la presencia de mutaciones en EVOP asociada a exposición a tóxicos, no obstante, solo se incluyeron 2 pacientes de estas características. Al igual que en pacientes con exposición a tóxicos, es posible la presencia de una etiología doble en pacientes con formas asociadas de HAP, por ello podría plantearse el estudio del gen EIF2AK4 en otras formas como la esclerosis sistémica con fenotipo venooclusivo.

Además, aunque la EVOP hereditaria se caracteriza por un debut temprano con una media de 27 años, **la edad** no debe ser un factor limitante. Hadinnapola et al. [30] ya describen un caso en un paciente de 70 años en 2017, y nuestra serie un 17% fue diagnosticado por encima de los 40 años.

¿A qué edad iniciar el cribado de familiares?

Dada la elevada prevalencia de homocigotos en familiares de primer y segundo grado de pacientes con EVOP hereditario (8.8%), en caso de disnea de nueva aparición u otros síntomas que puedan sugerir EVOP debe realizarse un estudio genético urgente independientemente de la edad. Así mismo, basados en nuestra experiencia, si existe consanguineidad, debemos tener la misma actitud en familiares más lejanos.

No obstante, precisar el momento idóneo para el estudio genético en familiares asintomáticos es más complejo. Los protocolos de consejo genético de cardiopatías familiares no son concretos al respecto, pues hay muchos factores que pueden influir en la decisión [134]. Como norma general los protocolos de cribado de cardiopatías familiares recomiendan el inicio de despistaje fenotípico de forma precoz. No obstante, el estudio genotípico puede diferirse hasta la mayoría de edad en muchas patologías, a excepción de aquellas que pueden presentar eventos fatales de forma precoz y como primer síntoma. Como hemos observado, la EVOP puede presentar una evolución fatal a edad pediátrica, pero no es frecuente que su primera manifestación sea la muerte súbita ni las arritmias.

Por otro lado, los protocolos de consejo genético en HAP tampoco precisan la edad a la que se debería realizar el test genético en familiares asintomáticos [86]. En general, se recomienda su realización al adquirir la mayoría de edad, aunque debe valorarse cada caso individualmente [86, 88].

Aunque las pruebas genéticas presintomáticas en menores pueden presentar beneficios como el alivio de ansiedad, y eludir el seguimiento regular en caso de resultado negativo, pueden producir cambios en el trato recibido por el niño en caso de resultado positivo, aun en ausencia de enfermedad en dicho momento. Además, en el momento actual desconocemos la historia natural de la EVOP, y no disponemos de herramientas que retrasen el curso de la enfermedad. Es por ello que, debemos valorar los beneficios y los riesgos previamente a la realización del estudio.

A pesar de estos argumentos, no debemos olvidar que hasta una cuarta parte de los casos debutan durante la infancia o adolescencia. Y aunque no se ha descrito fenómeno de anticipación, si se hemos observado un debut a edades similares en las familias con más de un afecto. Por ello consideramos que podría plantearse la realización de despistaje de familiares asintomático más precoz en pacientes con debut en edad pediátrica.

En el caso concreto de la población con EVOP hereditario en España, debemos tener en cuenta la tendencia al matrimonio temprano, e insistir en el consejo prematrimonial. Igualmente, debemos realizar un consejo pregestacional desde la pubertad, explicando los riesgos sobre la descendencia y la elevada morbimortalidad gestacional en el caso de las mujeres [139].

Se recomienda realizar el despistaje genético de familiares al alcanzar la mayoría de edad, aunque en casos infantiles podría valorarse realizarlo antes.

En los casos en los que planteemos la realización de un estudio en menores de edad, se debe evaluar la madurez del paciente, y su capacidad para asumir el resultado del estudio. Para lo cual el paciente y sus padres deben ser informados de los beneficios y los riesgos de un estudio genético, y las medidas que deben tomarse si los resultados genéticos son positivos (vigilancia y posibles decisiones reproductivas) [86, 134]. En el Anexo 4 se realiza una propuesta de consejo genético en pacientes con EVOP.

Seguimiento de Portadores de mutación bialélica en EIF2AK4 sin HAP

El número de pacientes portadores bialélicos de la mutación sin hipertensión pulmonar en la muestra no fue despreciable (13% de los pacientes portadores de la mutación bialélica en EIF2AK4). Actualmente no se dispone de información suficiente sobre la evolución de estos pacientes, por lo que no existen protocolos estandarizados para su seguimiento. Debemos de destacar que, a pesar de la agresividad de la enfermedad, 2 de los 5 casos han decidido no realizarse un control rutinario para el tratamiento precoz, dificultando así el conocimiento de la evolución natural de la enfermedad, y la probable mejoría pronóstica asociada a una intervención precoz.

La disminución progresiva de la DLCO ha sido descrita como probable marcador evolutivo de la enfermedad [122]. En nuestra serie hemos observado una relación entre la hemodinámica y la DLCO al diagnóstico, que apoya esta hipótesis. Los pacientes con DLCO relativamente más conservada (DLCO>40%), presentaban con frecuencia baja severidad hemodinámica (RVP<5uW). Además, destaca un paciente valorado inicialmente por insuficiencia respiratoria y reducción de DLCO (55%), pero sin HAP (RVP 1.2uW), que desarrolló HAP en el seguimiento, lo cual puede sugerir que la reducción de la DLCO sea el primer marcador de la enfermedad. Del

mismo modo, una paciente se encuentra en seguimiento rutinario por ser portadora en homocigosis de mutación en el gen EIF2AK4, presentando una DLCO 47%, pero ausencia de HAP en el cateterismo ni ineficiencia ventilatoria en la PECP.

La sobrecarga de volumen, el estrés parietal, la hipoxia tisular y la inflamación son factores que estimulan el aumento de los niveles de BNP y proBNP en pacientes con HAP [140]. Varios estudios han observado una relación entre los niveles de PROBNP y la severidad hemodinámica (PAPm, RVP, índice cardiaco), considerándolo un biomarcador útil en el diagnóstico de HAP [2, 86]. No obstante, en nuestra muestra observamos que 14 pacientes con EVOP hereditario y un valor normal (<125pg/dl), incluyendo 2 pacientes con RVP mayores de 16uW. Por tanto, para el diagnóstico precoz en portadores asintomáticos su elevación nos debe hacer sospechar el desarrollo de HAP, no obstante, su normalidad no lo descarta.

La recomendación actual para el seguimiento de portadores de mutaciones asociadas a HAP se basa en el consenso de expertos. En un documento recientemente publicado proponen la realización de exploración física, ECG, ecocardiograma, pruebas de función respiratoria y Nt-proBNP de forma anual [86]. Actualmente no disponemos de evidencia suficiente para establecer unas recomendaciones firmes en el seguimiento de portadores bialélicos de mutación en el gen EIF2AK4. Por los motivos previamente expuestos, consideramos razonable realizar un seguimiento similar al recomendado en otras formas de HAP hereditaria, con la adición de la DLCO, ya que parece un marcador precoz de enfermedad en la EVOP.

Por otro lado, la PECP ha mostrado un patrón característico de la EVOP en pequeños estudios [53, 141]. Incluso, hemos observado que un paciente con mínima elevación de las presiones pulmonares (RVP 2.2), presentaba evidentes alteraciones en el patrón ergoespirométrico. En consecuencia, podría realizarse una PECP como prueba adicional a las previas en el seguimiento de portadores, aunque probablemente serían necesarios más estudios para establecer una recomendación sólida al respecto.

Con la evidencia actual, es recomendable un seguimiento anual de pacientes portadores bialélicos de mutación en el gen EIF2AK4 sin HP que incluya exploración física, ECG, ecocardiograma, Nt-proBNP y PFR con análisis de la DLCO.

Así mismo, la valoración del acoplamiento ventrículo-arterial mediante el cálculo la relación TAPSE/PSAP se ha relacionado con la severidad hemodinámica en nuestra muestra de EVOP, y tiene validez pronóstica en la HAP [2]. Dado que parece un parámetro prometedor en el diagnóstico de HAP, y no requiere la realización de pruebas complementarias adicionales, podría recomendarse su cálculo rutinario tras la ecocardiografía.

Relevancia de la etnia romaní en la EVOP hereditaria en España

La etnia romaní predomina de forma evidente entre los pacientes con EVOP hereditaria en España (83%). Esto puede deberse a varias causas:

- Dado que se trata de una enfermedad autosómica recesiva predomina en poblaciones con mayor endogamia. El 45% de los matrimonios romaníes en España se produce entre primos hermanos o primos segundos, y de ellos la mitad presentan más de un lazo de parentesco [98-100]. De la misma manera en nuestra población observamos un elevado grado de endogamia, al menos 13 de las 19 familias de etnia romaní presentaban consanguineidad.
- Se trata de una enfermedad de desarrollo precoz en la mayoría de los casos, y una esperanza de vida corta (mediana de 2 años). La cultura romaní presenta un ideal de matrimonio temprano con una orientación pronatalista [98-100], que favorece que estos pacientes presenten ya descendientes en el momento de diagnóstico de la enfermedad: 18 de los 34 pacientes de etnia romaní presentaban descendencia al diagnóstico.
- En las últimas décadas la etnia romaní ha adoptado muchas de las costumbres de la población mayoritaria, y en muchos casos se han integrado laboral y socialmente. No obstante, mantienen una elevada tasa de exclusión social, perdurando muchas de sus costumbres y la forma de organización familiar [98-99].

Todo ello adquiere una especial relevancia cuando realizamos un consejo prematrimonial en estas poblaciones, pues debemos transmitir las implicaciones de que portadores de la mutación contraigan matrimonios consanguíneos. No obstante, la decisión de evitar un matrimonio consanguíneo es delicada, y en ocasiones involucra a varios miembros de la familia, observando que en la mayoría de las ocasiones prevalecen sus tradiciones sociales sobre el riesgo en la descendencia. Así vemos que, a

pesar de los resultados del estudio genético, 2 parejas heterocigotas contrajeron matrimonio, y un paciente homocigoto se casó con una heterocigota.

Debido al predominio de la etnia romaní en los pacientes con EVOP hereditaria en España, es fundamental conocer sus características socioculturales y adecuar el consejo genético a ellas.

Por último, debemos destacar que la distribución geográfica de la EVOP hereditaria en la etnia romaní, sugiere que se trate de una mutación producida tras los periodos de dispersión de esta población, y no de una herencia ancestral. La prevalencia estimada de población romaní en España es aproximadamente de 1.5%, con una distribución irregular por toda la geografía, así en Andalucía su prevalencia alcanza el 3.5%, y, sin embargo, en la región del norte de España es mucho menor (entorno al 1.1%) [98]. Por tanto, es llamativa la localización predominante en el norte de la península ibérica de pacientes con EVOP hereditario asociado a la mutación fundadora, y ausencia de casos descritos de dicha mutación en otras regiones europeas donde la etnia romaní es la minoría poblacional más importante.

Probablemente la mutación fundadora surgiera tras los periodos de dispersión de la población romaní en la península ibérica.

Limitaciones del cribado de EVOP hereditario

Las peculiaridades observadas en pacientes con EVOP hereditaria y no en otras formas de HAP hereditaria, conllevan limitaciones importantes para el desarrollo de un programa de consejo genético adecuado. Entre ellas destacan:

- La existencia de una elevada consanguineidad en la población con EVOP hereditario, conlleva árboles genealógicos complejos con múltiples matrimonios entre primos en generaciones sucesivas, en ocasiones difíciles de analizar por el personal médico responsable del consejo genético.
- La mayor prevalencia de enfermedades autosómicas recesivas en poblaciones pequeñas y geográficamente aisladas, dificulta que los familiares acudan a centros de referencia, donde puedan recibir consejo genético y realizarse test genéticos.

- El elevado índice de rechazo observado en la realización del estudio genético, así como del seguimiento en portadores bialélicos, supone una dificultad para el consejo genético y el diagnóstico precoz.
- En el caso de la etnia romaní debemos tener en cuenta las diferencias culturales con otras etnias, observando en nuestra experiencia un vínculo muy fuerte con sus tradiciones, manteniendo matrimonios consanguíneos a pesar de los riesgos expuestos. Por tanto, debemos ser conscientes de ello, y adaptar el consejo genético a su forma de organización familiar, inculcando la relevancia del estudio de las parejas previo a tener descendencia, y exponer las técnicas de diagnóstico prematrimonial, preconcepcional y prenatal disponibles para evitar nuevos enfermos en la familia.

**OBJETIVO 3: Establecer un patrón clínico y ergoespirométrico característico de la EVOP, que refuerce el diagnóstico no invasivo de los pacientes con EVOP.
(Hipótesis A y C)**

Patrón clínico de la EVOP

El diagnóstico de la EVOP supone un desafío incluso en centros de referencia de HAP. La HAP idiopática supone su principal diagnóstico diferencial [30,44]. En ambas entidades el síntoma más frecuente al diagnóstico es la disnea, siendo también frecuentes el síncope y el dolor precordial [9-10]. La presencia de acropaquias se ha asociado a la EVOP, no obstante, su sensibilidad y especificidad es baja, observándose tan solo en un 10-16% de los pacientes [55].

Ogawa et al. [54] desarrollaron una escala clínica para el diagnóstico de la EVOP. Entre los parámetros incluidos se encuentran el sexo masculino, el tabaquismo, la DLCO<34%, la distancia recorrida en el T6MM (<285m), la saturación al esfuerzo <92%, las características típicas en el TCMD y el desarrollo de edema pulmonar tras tratamiento vasodilatador específico. A pesar de que estas características son frecuentes en los pacientes con EVOP, en nuestra serie observamos que muchos pacientes no las cumplen estos criterios, y con frecuencia estos hallazgos aparecen en estadios avanzados de la enfermedad.

La presentación clínica de la EVOP en los estadios iniciales es indistinguible de la HAP.

La mejor caracterización fenotípica y el descubrimiento de su relación con el gen EIF2AK4 ha aumentado los casos diagnosticados en las últimas décadas [10,142], observando en el REHAP un aumento del porcentaje de EVOP del 3.4% en los registros previos a 2004 al 9.9% en a partir del 2010. A pesar de ello, son frecuentes los pacientes que presentan un fenotipo sugestivo de EVOP, pero no cumplen criterios diagnósticos (47% en nuestro estudio), y por tanto presentan diagnóstico de “HAP con disminución de DLCO” o “HAP con sospecha de EVOP”. Las implicaciones a nivel pronóstico y terapéutico hacen imprescindible conseguir un diagnóstico adecuado de estos pacientes.

Recientemente Hoepfer et al. [143-144] han descrito un subgrupo de pacientes con criterios diagnósticos de HAP idiopática, pero fenotípicamente diferentes, que han denominado “HAP con fenotipo pulmonar”. Este subgrupo se caracteriza por el antecedente de tabaquismo y reducción de la DLCO ($\leq 45\%$), y muestra características clínicas diferentes al subgrupo denominado “HAP clásica” que definen por la ausencia de FRCV y una DLCO $> 45\%$.

Al analizar las características de ambos subgrupos, y compararlas con nuestra cohorte de pacientes con EVOP no hereditaria, observamos que los pacientes con EVOP no hereditaria muestran características similares a los pacientes con “HAP con fenotipo pulmonar”, y que difieren de la “HAP clásica” [112]. La EVOP no hereditaria y la “HAP con fenotipo pulmonar” presentan un mayor predominio de varones y peor clase funcional, y además en las pruebas complementarias una menor distancia recorrida en el T6MM, y mayor proBNP, a pesar de lo cual ambos tienen menor severidad hemodinámica que la “HAP clásica”.

	EVOP no hereditaria (Datos de nuestro estudio)	HAP clásica (Hoepfer et al.) [143]	HAP fenotipo pulmonar (Hoepfer et al.) [143]
Edad Diagnóstico (años) (RQ)	54.6 (12)	45 (32-60)	72 (65-78)
Sexo masculino (%)	56	23	65
Tabaco (%)	55.6	34	100
Clase funcional NYHA III-IV (%)	100	74	93
T6MM, metros (RQ)	329 (234-420)	410 (320-476)	234 (167-310)
DLCO % (RQ)	35 (29-38)	69 (59-76)	30 (24-36)
NT-proBNP (pg/ml) (RQ)	1784 (219-3615)	1027 (360-2058)	1871 (583-4348)
PAPm (mmHg) (RQ)	49 (34-61)	48 (40-57)	43 (36-51)
RVP (uW) (RQ)	7.9(5.7-14)	10.9 (7.8-15.6)	8.7 (6.5-12.0)
Índice cardiaco (L/min/m ²) (RQ)	2.3 (1.8-2.7)	2.1 (1.7-2.7)	2.0 (1.6-2.4)
Riesgo según escala europea (%)			
Bajo	16.6	12	2
Intermedio	55.6	78	65
Alto	27.8	10	33
Supervivencia libre de trasplante pulmonar a 1 y 3 años (%)	75 y 53	95 y 90	89 y 49

Tabla 32. Comparación de la EVOP con la HAP denominada clásica y HAP con fenotipo vascular. DLCO Difusión de monóxido de carbono; IC Índice cardiaco; NYHA New York heart Association; NT-proBNP: N-terminal del pro-péptido natriurético tipo B; PAPm: Presión en arteria pulmonar media; RVP Resistencia vascular pulmonar; T6MM Test 6 minutos marcha.

Si comparamos la situación de riesgo al diagnóstico según la escala europea, en todos los subgrupos predominan los pacientes con riesgo intermedio, no obstante, la proporción de pacientes en riesgo alto es mayor en los pacientes con EVOP no hereditaria y “HAP con fenotipo

pulmonar”. En consecuencia, la supervivencia es mayor en los pacientes con HAP clásica, en comparación con los otros dos subgrupos.

El subgrupo de “HAP con fenotipo pulmonar” recientemente descrito muestra muchas similitudes con la EVOP, sin poder descartar que exista un solapamiento entre ambas entidades.

El elevado porcentaje de pacientes que no consiguen un diagnóstico definitivo de EVOP en nuestro estudio, y las similitudes observadas en el grupo denominado “HAP con fenotipo pulmonar”, sugieren la existencia de un porcentaje no despreciable de pacientes con EVOP en este subgrupo, pero que al no cumplir criterios diagnósticos quedan erróneamente diagnosticados de HAPI. Es por ello que en aquellos pacientes sin criterios de EVOP con “HAP con fenotipo pulmonar” debemos insistir en la reevaluación rutinaria de los criterios diagnósticos de EVOP. Por otro lado, es posible que la EVOP no sea una entidad de límites fijos, sino que se trate de un espectro continuo con distintos grados de afectación arterial y venular, y en consecuencia distintas formas de manifestación clínica.

Patrón ergoespirométrico de la EVOP

Esta serie es la más larga de PECP en pacientes con EVOP descrita hasta el momento, cuyos resultados fueron publicados en 2021 [141]. Los principales hallazgos encontrados fueron:

1. Una mayor ineficiencia ventilatoria medida mediante VE/VCO₂ slope y EqCO₂-VT1.
2. Una mayor afectación de la capacidad funcional, evidenciada en el menor VO₂, y la llegada precoz al VT1.
3. Los parámetros ergoespirométricos pueden estar significativamente alterados en pacientes con EVOP y elevación leve de las presiones pulmonares.
4. El VO₂ predicho y VE/VCO₂ slope en combinación con las RVP muestran un poder discriminativo para el diagnóstico de EVOP.

Los hallazgos obtenidos en la PECP, respalda los resultados publicados en 2014 por Laveneziana et al. al comparar 8 pacientes con EVOP frente a 16 pacientes con HAP, observando una mayor ineficiencia ventilatoria, con un VT más temprano en los pacientes con EVOP [53]. Por otro lado, DuBrock et al. en 2015 observan un comportamiento patológico de la PECP, con una ineficiencia ventilatoria severa, y un VO₂ relativamente conservado, en 2 pacientes valorados por disnea, sin HP en reposo al diagnóstico, que en su evolución fueron diagnosticados de EVOP [145]. Por tanto, las pequeñas series de casos publicadas hasta el momento, se encuentran en línea con la desproporción que observamos en nuestra serie entre la severidad hemodinámica y la afectación de la capacidad aeróbica y la eficiencia ventilatoria en pacientes con EVOP, respecto a pacientes con HAP.

La ineficiencia ventilatoria, característica de los pacientes con HAP, es la principal responsable de la disnea de esfuerzo, síntoma cardinal de esta enfermedad. Los mecanismos fisiopatológicos involucrados en la respuesta al ejercicio y la ineficiencia ventilatoria de los pacientes con HAP han sido descritos previamente. La incapacidad de realizar un reclutamiento alveolar debido a la obliteración vascular pulmonar y el aumento de las RVP, produce un aumento del espacio muerto, lo cual intensifica el desequilibrio ventilación perfusión ya presente en estos pacientes, y aumenta la diferencia alveolo-arteriolar de oxígeno. Estos cambios conducen a una peor oxigenación sanguínea, hipoxemia tisular, y formación precoz de ácido láctico, que finalmente conllevan un VT precoz y una reducción del VO₂ pico [26, 146]. Además, asociado a ello la presencia de un desacondicionamiento de la musculatura periférica consecuencia de

alteraciones en la microvasculatura y alteraciones de los factores angiogénicos, se asocia a un VT precoz.

Los pacientes con EVOP presentan peor clase funcional que otros subgrupos de HAP [44]. En nuestro estudio, la mitad de los pacientes con EVOP presentaban una clase funcional III-IV, frente al 15.4% del subgrupo HAPI/HAPH. La ineficiencia ventilatoria influye en la capacidad de ejercicio en pacientes con HAPI [25-26], observando en nuestro estudio que esta correlación entre los principales parámetros de ineficiencia ventilatoria (VE/VCO_2 y $PetCO_2$) y la capacidad aeróbica (VO_2 predicho) se mantiene en los pacientes con EVOP ($p < 0.01$). Por tanto, la peor eficiencia ventilatoria podría estar involucrada en la peor situación funcional de los pacientes con EVOP.

A pesar de la disminución de la capacidad de ejercicio y el mal pronóstico asociado a la EVOP, varios estudios no han evidenciado diferencias hemodinámicas entre la EVOP y la HAP. Incluso, en nuestra muestra los pacientes con EVOP presentaban menor severidad hemodinámica. Hay que destacar, que la correlación entre la severidad hemodinámica y los resultados ergoespirométricos en la HAP ha sido reportada previamente, aunque en nuestro estudio presenta una correlación débil en HAP y ausente en EVOP. A pesar del mejor perfil hemodinámico de los pacientes con EVOP, estos presentaron un mayor grado de ineficiencia ventilatoria y disminución de VO_2 . Por tanto, se consideran desproporcionados a los hallazgos hemodinámicos, apoyando la hipótesis de que otros factores, además de las RVP, juegan un papel crítico en la fisiopatología de la enfermedad.

La desproporción entre la capacidad funcional (VO_2), la ineficiencia ventilatoria (VE/VCO_2 slope) y la severidad hemodinámica (RVP) han mostrado un poder discriminativo en el diagnóstico de la EVOP.

A continuación, exponemos varios posibles mecanismos subyacentes:

1. El remodelado vascular pulmonar, el cual incluye la fibrosis intimal de las vénulas, la hiperplasia muscular venular, y la proliferación capilar, conlleva una disminución del volumen sanguíneo capilar pulmonar y una alteración de la difusión de la membrana alveolar. Estas alteraciones son independientes de la severidad hemodinámica y se ven reflejadas en la disminución de la DLCO [41,122].

2. La congestión a nivel capilar y el edema intersticial producido por la mayor afectación a nivel venular y capilar, disminuyen el intercambio gaseoso y conllevan una mayor ineficiencia ventilatoria [23].

3. El pulso de oxígeno es un parámetro que refleja el volumen sistólico. En los pacientes con HAP la imposibilidad de reclutamiento durante el esfuerzo puede impedir el incremento del pulso de oxígeno. En el presente estudio observamos una disminución significativa del pulso de los pacientes con EVOP en comparación con los pacientes con HAP. La presencia de hipoxemia significativa durante el ejercicio, puede exacerbar la isquemia miocárdica y la disfunción del VD, lo cual podría justificar el comportamiento aplanado del pulso de oxígeno a pesar de la presencia de un gasto cardiaco normal en reposo [147].

4. La presencia de hipoxemia y una disminución del gasto cardiaco, reduce la liberación periférica de oxígeno e induce una formación precoz de ácido láctico, cuyo resultado es un VT precoz y una disminución del VT [147].

Actualmente, en aquellos pacientes en los que no se consigue un diagnóstico definitivo de EVOP, nos basamos en el diagnóstico de sospecha clínico que viene establecido principalmente por la reducción de la DLCO por debajo del 50% y la presencia de características sugestivas en el TCMD. Sin embargo, existen otras patologías que pueden producir una disminución de la DLCO (esclerosis sistémica, HAP asociada a TBX4, patología de las vías respiratorias, etc). Por otro lado, a pesar de que dos tercios de ellos pacientes con EVOP presentan 2 o 3 hallazgos típicos en el TCMD, su ausencia no permite descartarlo [44,149]. Es por ello, que en la actualidad muchos pacientes quedan sin diagnosticar. Cabe destacar, que los signos del TCMD son menos comunes en los estadios iniciales de la enfermedad, mientras que en nuestra serie los hallazgos en la PECP se mostraron desde fases iniciales de la misma.

El VO_2 predicho y VE/VCO_2 slope presentaron un elevado poder discriminativo para EVOP que mejoraba cuando se añadían las RVP al modelo. Tras los resultados observados, se recomienda la incorporación de la PECP y el modelo combinado propuesto como herramienta no invasiva en el diagnóstico de EVOP. Sin embargo, son necesarios estudios con mayor tamaño muestral para establecer unos puntos de corte adecuados.

**OBJETIVO 4: Analizar la frecuencia de hallazgos radiológicos típicos de EVOP en la TCMD, estableciendo un patrón radiológico característico en pacientes con EVOP heredable y no heredable.
(Hipótesis A y C)**

La TCMD se postula como una herramienta no invasiva fundamental para conseguir un diagnóstico no invasivo de la EVOP, con las implicaciones terapéuticas que ello supone. Este trabajo aporta la serie más numerosa hasta el momento de pacientes con EVOP confirmada que han sido estudiados mediante TCMD en el momento del diagnóstico, resultados publicados en 2021 [122]. Las series recogidas en la literatura con EVOP confirmada son menores, la más numerosa con 20 pacientes y la menor con 4 pacientes [44, 111, 113-114].

En este subestudio se analizaron 25 estudios de pacientes con EVOP confirmado (16 hereditaria y 9 no hereditaria). De acuerdo con los datos previamente publicados, observamos una incidencia elevada de hallazgos típicos (el 68% presentaban 3 hallazgos, y el 24% mostraban 2), y todos presentaron al menos 1 hallazgo típico. Por tanto, los hallazgos de la TCMD pueden apoyar el diagnóstico de esta entidad.

Nuestro estudio ha demostrado además una buena concordancia interobservador (kappa 0,65) en la lectura de las imágenes radiológicas, aspecto no analizado previamente, y que refuerza el papel de la TCMD en el diagnóstico de la EVOP.

Resten et al. [111] describieron por primera vez diferencias estadísticamente significativas en los hallazgos de la TCMD torácica cuando se comparaba a un grupo de 15 pacientes con EVOP confirmada histológicamente con un grupo de 15 pacientes con HAPI. Los datos claves para el diagnóstico radiológico de EVOP fueron las opacidades parenquimatosas en vidrio deslustrado, la presencia de líneas septales y las adenopatías mediastínicas aumentadas de tamaño (eje corto > 1cm). Montani et al. al analizar 20 pacientes con EVOP confirmada y compararlo con 13 pacientes con HAPI concluyen que la TCDM es muy sugestiva de EVOP si se encuentran > 2 hallazgos de los citados como claves en el diagnóstico (presente en > 75% pacientes de su serie) [44].

En nuestra serie, el 92% presentó al menos 2 de los hallazgos radiológicos típicos y solo el 8% tenían un único signo radiológico. Estos hallazgos confirman a la TCMD como elemento clave en el diagnóstico no invasivo junto a la disminución marcada de la DLCO [2, 29]. No obstante, la ausencia de los mismos no excluye la enfermedad, de hecho, en nuestra serie 2 de los pacientes con EVOP hereditaria mostraron un solo hallazgo radiológico.

La presencia de al menos 2 hallazgos típicos de EVOP en la TCMD fue muy prevalente, no obstante, su ausencia no permite descartar la EVOP.

Por otro lado, no hemos encontrado hallazgos radiológicos que permitan seleccionar qué pacientes van a tener buena respuesta al tratamiento vasodilatador específico ni predecir el desarrollo de edema pulmonar, aspectos que no han sido estudiados previamente en la literatura.

La presencia de opacidades en vidrio deslustrado es una característica frecuente en la EVOP (87% en nuestra serie), si bien este hallazgo no fue infrecuente en los pacientes con HAPI (33%) en la serie de Resten et al. La presencia de vidrio deslustrado de distribución centrolobulillar se ha relacionado clásicamente con la congestión a nivel alveolar, y con el aumento del volumen sanguíneo a nivel capilar, considerándose más específica de EVOP que el vidrio deslustrado de distribución geográfica, más propio de la HAPI [43]. En nuestro estudio la distribución centrolobulillar fue más frecuente que la geográfica tanto en la EVOP hereditaria como en la esporádica (tabla 21 y 22).

Clásicamente se ha relacionado el vidrio deslustrado centrolobulillar con la congestión alveolar y la EVOP, observando su presencia en el 70% de los pacientes.

La prevalencia de adenopatías mediastínicas es elevada en pacientes con EVOP (84% en nuestra serie), siendo poco común en pacientes con HAPI (0-27%) [2], entidad con la que debemos establecer el principal diagnóstico diferencial. Aunque también se pueden observar en otros grupos de hipertensión pulmonar (grupo 2: secundaria a cardiopatía izquierda y grupo 4:

hipertensión pulmonar tromboembólica crónica) estos grupos se diferencian con otras pruebas complementarias (cateterismo cardíaco y gammagrafía).

Como hemos observado en nuestro estudio, los pacientes con EVOP esporádico y hereditario presentan diferente perfil clínico, aunque no mostraron diferencias en la severidad hemodinámica ni los hallazgos ecocardiográficos. En línea con lo previamente comentado, se ha realizado una comparación entre los hallazgos observados EVOP hereditaria y no hereditaria sin haber observado diferencias significativas en las características radiológicas. Aunque se ha detectado una mayor extensión del vidrio deslustrado en la EVOP hereditaria, el porcentaje de estudios diagnósticos ha sido mayor en la EVOP esporádica, a diferencia del estudio de Hadinnapola et al. [30], en el que se evidenció una mayor severidad de los signos típicos en los pacientes con EVOP hereditaria. Además, los dos casos con menor expresividad radiológica (un solo hallazgo) correspondieron a dos pacientes con EVOP hereditaria. Esto podría sugerir que el screening genético activo en familiares permite un diagnóstico más temprano de la enfermedad, lo que conllevaría una menor expresividad radiológica en este subgrupo de pacientes. No obstante, los dos pacientes con un hallazgo típico, presentaban hipertensión pulmonar severa al diagnóstico (RVP 12 y 11,3 uW, respectivamente), siendo una característica común que ambos toleraron tratamiento vasodilatador pulmonar incluyendo prostaciclina sistémica. Este hallazgo podría sugerir que los pacientes con menor expresividad radiológica tendrían una mejor tolerancia al tratamiento vasodilatador pulmonar [45].

No existen diferencias radiológicas entre la EVOP hereditaria y no hereditaria.

OBJETIVO 5: Valorar la aplicabilidad de las escalas pronósticas utilizadas en la HAP en la EVOP. (Hipótesis D)

La sociedad europea de cardiología recomienda guiar el tratamiento de los pacientes con HAP mediante escalas de riesgo [2,70], con el objetivo de alcanzar la situación de bajo riesgo. Esta estrategia ha demostrado mejorar el pronóstico en diferentes cohortes con un total de más de 3.000 pacientes [62-65]. En los últimos años han surgido nuevas versiones abreviadas de estas escalas para su mayor facilidad de uso en la práctica clínica, con adecuados índices de predicción en pacientes con HAP [63-67].

Sin embargo, esta estrategia no ha sido validada en todos los subgrupos de HAP, no estando la EVOP representada en estos estudios. Este trabajo es pionero en la validación de las escalas pronósticas de HAP en pacientes con EVOP, habiendo evaluado las principales escalas utilizadas en la actualidad, y de sus resultados podemos destacar:

1. La escala de riesgo europea invasiva para la evaluación de los pacientes con HAP al diagnóstico aplicada mediante el método COMPERA, discrimina adecuadamente a los pacientes con EVOP en función de un riesgo bajo, intermedio o alto de mortalidad.
2. Las escalas abreviadas propuestas tanto por la sociedad europea de cardiología (escala de estratificación en 3 estratos según el método COMPERA), como americana (REVEAL LITE 2.0), muestran un índice de predicción y un valor predictivo que se asemeja a la escala europea invasiva.
3. Los tres modelos de estratificación pronóstica al diagnóstico evaluados, destacan por su elevado VPN para eventos (muerte o trasplante bipulmonar) a un año. De tal manera que los pacientes con EVOP en bajo riesgo presentan una supervivencia libre de trasplante a un año mayor del 90%.
4. Los pacientes con EVOP no hereditario, y aquellos con debut en edad pediátrica presentaron peor pronóstico.
5. La escala de riesgo en 4 estratos estratificó adecuadamente a los pacientes en el seguimiento en función de su pronóstico.

6. Los pacientes que mejoraron su situación de riesgo en el seguimiento se caracterizaban por una mayor severidad hemodinámica basal y menor insuficiencia respiratoria al esfuerzo.

Valoración del riesgo basal

La valoración mediante la escala pronóstica europea al diagnóstico muestra una adecuada clasificación de los pacientes con EVOP en función del riesgo de muerte o trasplante a un año. Estos resultados avalan su uso para orientar el manejo de pacientes con EVOP.

Debemos tener en consideración que, a pesar de la adecuada estratificación, los pacientes con EVOP muestran una mortalidad mayor a los pacientes con HAP. La supervivencia al año de los pacientes con HAP en el registro COMPERA fue de 97.2, 90.1 y 78.8% en bajo, intermedio, y alto riesgo [63], y de forma similar del 99, 83 y 74% en el registro SPAHR [64]. No obstante, en la EVOP observamos una supervivencia inferior (100%, 69.5, y 35.7%, respectivamente).

Tanto la escala europea simplificada como la escala americana REVEAL LITE 2.0 presentaban un adecuado índice predictivo (c index 0.61 y 0.64, respectivamente), aunque discretamente inferior a la escala europea completa (c index 0.66). Por tanto, su uso en la EVOP podría ser válido, aunque debemos intentar evaluar el mayor número de parámetros posible para conseguir una estratificación más precisa del riesgo individual de los pacientes. La discreta diferencia entre la escala europea simplificada y el REVEAL LITE 2.0, parece sugerir que la medición de la frecuencia cardíaca y la tensión arterial, de fácil acceso en la consulta, puede mejorar la estratificación de los pacientes con EVOP.

La escala europea y americana mostraron un adecuado valor predictivo, lo cual avala su uso en la EVOP.

Su elevado VPN en pacientes en bajo riesgo puede modificar la estrategia terapéutica en este subgrupo.

La elevada mortalidad de los pacientes en riesgo intermedio o alto obliga a la valoración por una unidad de trasplante pulmonar desde el diagnóstico. Sin embargo, todas las escalas mostraron un elevado VPN en pacientes en bajo riesgo (90 -100%). En consecuencia, se podría considerar una estrategia de seguimiento muy estrecho en este subgrupo, valorando el trasplante en caso de deterioro.

Los pacientes con EVOP no hereditario presentaron una valoración pronóstica peor. No obstante, al valorar la supervivencia libre de trasplante al año no existen diferencias significativas (69% en EVOP hereditaria vs 75% no hereditaria, p 0.96), similar a los datos publicados por Montani et al. en 2017 (63 vs 75%, p 0.38) [43]. Esto puede tener varias explicaciones: 1) Las principales variables valoradas tienen un peor valor en pacientes añosos independientemente de la HAP; 2) la distancia recorrida en T6MM es menor en los pacientes de mayor edad; 3) igualmente el NT-proBNP aumenta con la edad; y 4) los pacientes con EVOP hereditario son trasplantados con mayor frecuencia, lo cual puede acortar su supervivencia libre de trasplante.

Los pacientes con EVOP no hereditaria muestran peor puntuación en las escalas pronósticas, aunque una supervivencia libre de trasplante similar a los pacientes con EVOP hereditaria.

Por último, los pacientes pediátricos muestran una mortalidad 4 veces superior a los adultos. De los 11 pacientes pediátricos, durante los primeros 6 meses, 6 requieren trasplante y 1 paciente fallece. Por tanto, la peor puntuación en las escalas de riesgo refleja su peor evolución posterior. No están claras las causas de esta evolución, aunque en parte pueden relacionarse con el diagnóstico tardío en este subgrupo.

Los pacientes pediátricos mostraron peor pronóstico y peor supervivencia libre de trasplante.

Valoración del riesgo en el seguimiento.

La evolución de la situación de riesgo en el seguimiento de pacientes con HAP evidencia que aquellos pacientes que alcanzan la situación de bajo riesgo igualan su supervivencia a aquellos que fueron diagnosticados en bajo riesgo y lo mantuvieron [63-64]. En estos datos se sustenta el objetivo de alcanzar el bajo riesgo en pacientes con HAP. Al igual que en la valoración basal, este trabajo es el primero que evalúa esta estrategia en pacientes con EVOP.

En la población con EVOP, los pacientes que alcanzan la situación de bajo riesgo en el seguimiento presentan una supervivencia similar a los que fueron diagnosticados en bajo riesgo y lo mantienen. Por tanto, la valoración rutinaria y sistemática de los pacientes con EVOP mediante las escalas de riesgo nos permite diferenciar aquellos pacientes con respuesta al tratamiento, que presentan un riesgo bajo de eventos a un año.

La valoración de la situación de riesgo en el seguimiento tuvo valor pronóstico, obligando a una estrategia de reevaluación rutinaria para guiar el manejo terapéutico.

En el registro COMPERA se observa que solo consiguen mejoría un 23% de los pacientes con HAP [63]. A pesar de la mala respuesta al tratamiento en pacientes con EVOP, en nuestra muestra mejoró un número considerable de pacientes (34%). Al analizar las características de estos pacientes frente a los que no mejoraron o empeoraron, destacaba una severidad hemodinámica mayor y menor hipoxemia al esfuerzo. En línea con estos resultados, Nakaruma et al. observan que los pacientes que presentaban mayor mejoría con tratamiento vasodilatador específico tenían una mayor KCO basal [118]. Probablemente estos hallazgos se deban a que los fármacos disponibles en el momento actual actúan disminuyendo la severidad hemodinámica, pero no contamos con herramientas que permitan mejorar la DLCO y en consecuencia la insuficiencia respiratoria.

OBJETIVO 6: Describir la evolución los pacientes con EVOP, y analizar la respuesta al tratamiento vasodilatador pulmonar específico. (Hipótesis D)

Tratamiento con vasodilatadores pulmonares en la EVOP

- Tratamiento vasodilatador específico

Actualmente no existen estudios controlados ni randomizados que muestren la eficacia de los vasodilatadores pulmonares en pacientes con EVOP. La evidencia al respecto se basa en pequeñas series de casos, en las que hay una amplia variedad de tratamientos, y se observa diferente respuesta a los mismos [117]. En nuestra serie la mayoría de los pacientes (92%) inició monoterapia o doble terapia oral, observamos que tras la instauración de tratamiento vasodilatador conseguimos un aumento de pacientes en riesgo bajo e intermedio-bajo del 43 al 60%.

Pequeñas series casos han reportado un porcentaje de mejoría clínica valorada mediante la clase funcional entre 27-33% [43,55,118] que es consistente con el observado en nuestro estudio en el que el 28% mejora su clase funcional y el 44% la distancia recorrida en T6MM. La ausencia de mejoría clínica en más de la mitad de los pacientes refleja la complejidad fisiopatológica de esta entidad, y la ausencia de herramientas que actúen sobre el lecho capilar y venular.

Más de la mitad de los pacientes no presentaron mejoría clínica con el tratamiento, lo que traduce la complejidad fisiopatológica de la EVOP.

En relación a la respuesta hemodinámica, Nakaruma et al. [118] recientemente publica una serie de 15 pacientes con EVOP, 6 de los cuales con esclerosis sistémica, a los que se inicia tratamiento vasodilatador pulmonar vía oral observando una disminución significativa de las RVP de 11.9 a 6.6uW. En otras series esta mejoría fue más modesta, así Montani et al. describen una reducción de las RVP de 10 a 8uW [43]. En nuestra serie la mejoría de las RVP en el grupo global solo fue de -1.4uW, aunque un tercio de los pacientes redujo las RVP más de un 20% o por debajo de 5UW. La menor severidad hemodinámica basal de nuestra serie (mediana RVP 7.8uw) puede justificar esta diferencia de resultados.

El edema pulmonar tras el inicio de tratamiento vasodilatador en pacientes con EVOP, es el efecto secundario más temido, existiendo casos de desarrollo en las primeras horas tras su inicio con desenlace fatal [116]. No obstante, su frecuencia varía mucho en las distintas series de casos, desde un 10-20% hasta el 100%) [117-121]. Estas diferencias pueden deberse a la falta de homogeneidad en los tratamientos utilizados, en la definición de edema pulmonar, y en la experiencia en el manejo de la EVOP en los diferentes centros. En nuestra cohorte la incidencia es relativamente baja, 11 de 56 pacientes (20%) desarrollaron congestión pulmonar al inicio del tratamiento, y solo 5 (9%) requirieron la retirada completa del mismo, con necesidad de trasplante urgente o exitus. No obstante, debemos resaltar que en el seguimiento otros 9 pacientes desarrollaron síntomas de congestión pulmonar coincidiendo con la titulación de medicación, que requirió la reducción de la misma, aunque no su retirada. Por tanto, aunque en las últimas series de casos la incidencia de edema pulmonar es relativamente baja, esta puede producirse tanto al inicio como con la titulación de la medicación, y en ocasiones puede tener consecuencias fatales. En consecuencia, se debe realizar en centros con experiencia, con un seguimiento muy estrecho, valorando la intensificación de tratamiento diurético, sobre todo en el primer mes, momento en el que se produce este efecto secundario [43, 119].

El desarrollo de congestión pulmonar con tratamiento vasodilatador específico es relativamente bajo, pero puede producirse tanto al inicio de tratamiento como durante su titulación.

Por último, aunque se observase una relación inversa entre el desarrollo de edema pulmonar y la presencia de mutaciones en el gen EIF2AK4, esta asociación puede estar influida por un sesgo de selección. El desarrollo de edema pulmonar es uno de los principales criterios diagnósticos en ausencia de test genético positivo. Por lo tanto, al igual que en las series previas no se ha evidenciado ninguna característica basal que nos permita predecir la ausencia de tolerancia del tratamiento [44,117]. No obstante, como dato de interés se observa que los pacientes que presentan congestión pulmonar tienen peor pronóstico, independientemente de que requieran la retirada o no del tratamiento.

En conclusión, la evidencia actual basada en series de casos, sugiere que el tratamiento vasodilatador pulmonar puede mejorar la situación funcional, el T6MM, la hemodinámica y el pronóstico de los pacientes con EVOP [43,55,116-121]. Sin embargo, hay que subrayar el riesgo de edema pulmonar severo, que obliga al manejo de estos pacientes en centros con experiencia.

En el momento actual, son necesarios más estudios para poder establecer una recomendación más concreta sobre el manejo terapéutico de la EVOP.

- Calcioantagonistas

La respuesta terapéutica a calcioantagonistas, es un marcador pronóstico en pacientes con HAP. Sin embargo, se ha observado que varios subgrupos de HAP no muestran respuesta a calcioantagonistas a pesar de un test agudo positivo, produciendo un retraso en el inicio de tratamiento efectivo [2]. Además, en la EVOP existe un riesgo de edema pulmonar agudo durante la realización del test agudo vasodilatador. En nuestra serie, un 12% presentaron respuesta positiva, similar a los descritos en la HAP (12.2%) [115]. Ningún paciente desarrollo edema pulmonar fatal tras el test, pero tampoco ninguno presentó mejoría con el tratamiento con calcioantagonistas. Estos resultados, unidos al riesgo de edema pulmonar, apoyan la recomendación de las guías europeas de HAP de no realizar el test agudo vasodilatador en este subgrupo de HAP [2, 55,116].

- Otros tratamientos

Algunos estudios han reportado una respuesta a tratamiento con inmunosupresores imatinib o sorafenib. En nuestra experiencia solo una paciente fue tratada con imatinib sin clara evidencia de mejoría. Por tanto, en el momento actual parece que necesitamos una evidencia más sólida para recomendar su uso en la EVOP.

Evolución y supervivencia

El pronóstico de los pacientes con EVOP fue peor al de otros grupos de HAP como se ha descrito la literatura [9-10,29]. Incluso al analizar la supervivencia en función de la estratificación de riesgo, observamos que los pacientes en riesgo bajo presentan una supervivencia similar a la HAP en el primer año de seguimiento (100 vs 97-99%), pero inferior a los 3 años (68 vs 87-95%) [63-64].

	Bajo riesgo		Intermedio		Alto	
	1 año	3 años	1 año	3 años	1año	3 años
EVOP España	100%	68%	69.5%	28.6%	35.7%	7.1%
HAP SPARH	99%	95%	83%	67%	74%	51%
HAP COMPERA	96.5%	86.8%	91.8%	66.8%	72.4%	44%

Tabla 33: Comparación de la supervivencia libre de trasplante de la EVOP y la HAP.

Por otro lado, la causa de exitus difiere en ambas entidades. Los pacientes con EVOP fallecen principalmente a causa de dicha patología, mientras que en otros subgrupos de HAP entre un 48-62% de los pacientes que fallecen por otras causas intercurrentes [10, 63]. No obstante, si analizamos solo los fallecimientos en relación con la HAP, en ambos casos la primera causa es la insuficiencia cardiaca (63% de los pacientes con EVOP vs 79% con HAP del REHAP), seguido de la muerte súbita (17% en EVOP vs 21% en HAP) [10].

La principal causa de muerte en la EVOP se relaciona con la enfermedad, siendo la primera causa la insuficiencia cardiaca.

- Trasplante bipulmonar

El trasplante pulmonar es el único tratamiento curativo en pacientes con EVOP. Debido a la rápida progresión de la enfermedad y la mala respuesta al tratamiento, se recomienda remitir a los pacientes con EVOP a centros de referencia con posibilidad de trasplante pulmonar desde su diagnóstico [2].

Probablemente, es por ello que observamos una mayor proporción de pacientes con EVOP trasplantados en nuestra serie (47.5%), en comparación con los pacientes con HAP trasplantados en el REHAP (25%) [9,73]. Sin embargo, Wille et al. [148] destacan que una vez incluidos en LETP, no hay diferencias en el porcentaje de pacientes trasplantados con EVOP o HAP (50 vs 47.6, p 0.6). En nuestro entorno, aunque el porcentaje de trasplantados es mayor, tampoco observamos diferencia entre pacientes con HAP o EVOP incluidos en LETP que son trasplantados (90% de los pacientes con EVOP vs 84% con HAP) [73]. Sin embargo, el tiempo en LETP es menor en la EVOP (5 vs 7.7 meses), y con mayor frecuencia requieren trasplante urgente (61% vs 36%) [73]. Se ha descrito un mayor porcentaje de pacientes que fallecen en LETP (22% con EVOP vs 11% con HAP) [148], sin embargo, en nuestra cohorte esta proporción fue similar a la descrita en otras series de HAP incluidas en LETP (9% vs 9-14%) [72-73].

Nuestra serie es la primera que incluye una comparación entre los pacientes con EVOP hereditaria y no hereditaria, mostrando que el porcentaje de pacientes con EVOP no hereditaria incluidos en LETP es menor, probablemente reflejo de la edad y el mayor número de comorbilidades. Sin embargo el porcentaje de pacientes incluidos en LETP que reciben un trasplante es similar. El tiempo en LETP de los pacientes con EVOP hereditario fue menor,

aunque a expensas de la población pediátrica, que presenta con mayor frecuencia una situación crítica y de alto riesgo al diagnóstico, que requiere una priorización del trasplante.

Los pacientes con EVOP en LETP se trasplantan en igual proporción que los pacientes con HAP, y con una supervivencia posterior similar.

No obstante, es más frecuente que el trasplante se realice de forma urgente.

Además, destaca que la supervivencia postrasplante fue similar a la descrita en la HAP (84% y 76.8% vs 82-84% y 70-84% a 1 y 3 años) [72-73], sin evidencia de recidiva sobre el órgano trasplantado.

10. Conclusiones y consideraciones finales

CONCLUSIONES

1. La EVOP no hereditaria se caracteriza por una edad de presentación más tardía que la EVOP hereditaria, y la mayor prevalencia de tabaquismo y factores de riesgo cardiovascular. No obstante, su presentación clínica es similar, sin evidenciar diferencias en las características ecocardiográficas ni hemodinámicas. La DLCO estaba reducida en todos los pacientes y se asoció a la severidad hemodinámica, lo que sugiere que sea un marcador evolutivo de la enfermedad.

Los pacientes en edad pediátrica tienden a debutar en una clase funcional avanzada, y una situación crítica con una evolución agresiva. La dificultad para la realización de pruebas complementarias en este grupo resalta la relevancia del estudio genético y el TCMD para su diagnóstico más temprano.

2. El estudio del gen EIF2AK4 muestra un rendimiento diagnóstico muy elevado, con una penetrancia del 100%, que nos permite la correcta clasificación de pacientes con EVOP que no cumplen otros criterios para su diagnóstico, como el despistaje en familiares que adquiere especial relevancia en familias con elevada consanguinidad. No obstante, a pesar de la agresividad de la enfermedad y de la alta prevalencia de portadores en homocigosis y heterocigosis, hemos observado un elevado índice de rechazo que dificulta el adecuado consejo prematrimonial, y pregestacional.

3. En nuestro estudio, mediante la realización de PECP, hemos observado patrones de respuesta al ejercicio diferentes en pacientes con EVOP en comparación con pacientes con HAP. Siendo especialmente relevante la desproporción entre la severidad hemodinámica, y la capacidad funcional e ineficiencia ventilatoria en el subgrupo de EVOP. La combinación de VO₂ pico predicho, la pendiente VE/VCO₂ y las RVP muestran una elevada capacidad para identificar pacientes con EVOP, posicionando la PECP como una prometedora herramienta adicional no invasiva en el diagnóstico de EVOP.

4. La incidencia de hallazgos radiológicos considerados como típicos de la EVOP es muy elevada, tanto en la forma hereditaria como no hereditaria de la enfermedad. No se han encontrado criterios radiológicos que permitan diferenciar ambas formas, aunque los resultados sugieren que en la EVOP no hereditaria se podría observar una mayor expresión radiológica. La TCMD torácica es un excelente método diagnóstico, con poca variabilidad interobservador y razonablemente segura para el paciente, por lo que recomendamos su utilización sistemática en los pacientes en los que hay sospecha clínica de EVOP.

5. Las escalas pronósticas para la HAP muestran una adecuada estratificación de los pacientes con EVOP al diagnóstico. La situación de bajo riesgo muestra un elevado VPN para eventos a 1 año, pudiendo considerar una actitud más conservadora con seguimiento muy estrecho en este subgrupo. La mejora de la situación de riesgo en el seguimiento mejoró el pronóstico de los pacientes con EVOP, y fue más frecuente en pacientes con mayor severidad hemodinámica y menor insuficiencia respiratoria.

6. El uso de tratamiento vasodilatador específico en la EVOP puede mejorar su situación funcional, hemodinámica y pronóstica. El desarrollo de edema pulmonar, aunque es relativamente infrecuente, supone un riesgo vital que obliga al manejo de estos pacientes en centros con experiencia y valorar la necesidad de trasplante electivo o urgente en muchos de los casos.

Limitaciones

Los resultados del presente estudio aportan un conocimiento significativo de la EVOP, no obstante, este estudio presenta limitaciones que debemos reseñar.

En primer lugar, aunque nuestra serie presenta el mayor número de casos confirmados descrito hasta el momento, sigue siendo un tamaño muestral pequeño que limita la obtención de diferencias entre subgrupos y la generalización de los resultados. En la misma línea, la rareza de la enfermedad, y la corta expectativa de vida condicionan un tamaño muestral menor en los subestudios realizados con el TCMD y la PECP.

En segundo lugar, se trata de un estudio observacional en el que las pruebas complementarias realizadas en el diagnóstico y en el seguimiento no están protocolizadas, al igual que el manejo terapéutico que se realizó a criterios del médico responsable. Además, no se dispone de un cuestionario específico para la detección de tóxicos asociados al desarrollo de EVOP como los disolventes orgánicos o anorexígenos, por lo que podría existir una infradetección de los mismos.

Por último, conseguir un diagnóstico de EVOP es a menudo complicado, y por ello podría existir un sesgo de selección de los pacientes con evolución más agresiva en el grupo de EVOP no hereditaria. Los pacientes con una evolución agresiva con frecuencia requieren trasplante o fallecen permitiendo el estudio histológico considerado diagnóstico. Igualmente, el desarrollo de edema pulmonar que permite el diagnóstico de EVOP se ha asociado a un peor pronóstico. En cambio, los pacientes con respuesta al tratamiento y buena evolución clínica, probablemente mantengan el diagnóstico de “HAP con sospecha de EVOP”, siendo excluidos del análisis de este estudio.

Líneas futuras de investigación

En la última década el conocimiento de la EVOP se ha ampliado de forma sustancial, no obstante, continúa siendo una enfermedad difícil de diagnosticar y con mal pronóstico. Por ello es imprescindible profundizar más en su estudio para mejorar su diagnóstico, tratamiento y pronóstico. Para este objetivo son necesarios estudios en diferentes ámbitos.

A nivel clínico hemos perfilado un fenotipo de los pacientes con EVOP, siendo los pacientes con EVOP hereditario más jóvenes y con menos factores de riesgo cardiovascular, aunque con un pronóstico similar a los pacientes con EVOP no hereditario. No obstante, existen pacientes jóvenes y sin factores de riesgo asociados que desarrollan EVOP no hereditario, por lo que debemos profundizar en el estudio de factores asociados al desarrollo de un fenotipo venooclusivo en pacientes con HAP. Recientemente se han incluido varios factores de riesgo cardiovascular en el REHAP, lo cual puede mejorar el conocimiento de la asociación de la EVOP con estos factores. Además, la relación de la EVOP con los disolventes orgánicos solo ha sido descrita en población francesa, por lo que debemos de investigar su asociación en nuestra población mediante la realización de un cuestionario específico en consulta. También, debemos profundizar en la coexistencia de otras enfermedades. Existe varios estudios sobre la relación entre la esclerodermia y el desarrollo de HAP, sin embargo, su asociación con otras enfermedades como la neurofibromatosis tipo 1 es más desconocida.

En el proyecto actual hemos analizado las características de la TCMD a nivel basal, sin observar diferencias en función del sustrato genético ni relación con la evolución clínica. Ante estos resultados, surge la hipótesis de que existen cambios durante la evolución de la enfermedad tanto del número de hallazgos radiológicos, su severidad y distribución, los cuales pueden asociarse a la evolución clínica y la respuesta al tratamiento.

El análisis de la PECP ha objetivado diferencias significativas en comparación con la HAP idiopática o hereditaria, con una menor capacidad funcional y mayor ineficiencia ventilatoria, desproporcionadas a la severidad hemodinámica. Además, recientemente hemos publicado un caso clínico que muestra la mejoría de muchos parámetros en la PECP, aunque persistiendo una baja capacidad funcional e ineficiencia ventilatoria considerable en una paciente que mejoró clínicamente con tratamiento vasodilatador, y que se ha mantenido estable tras un seguimiento de más de 3 años. Bajo la hipótesis de que los cambios en la PECP podrían asociarse a una adecuada respuesta y buen pronóstico, es necesario analizar la respuesta ergoespirométrica tras el inicio de tratamiento.

A pesar de que la mayoría de los pacientes con EVOP hereditaria de nuestra corte presentaban la misma mutación genética, se observa una amplia variabilidad en la evolución clínica. Esto sugiere la existencia de factores epigenéticos que modifican la edad de desarrollo de la enfermedad o la respuesta a tratamiento. En esta línea, en el marco de un proyecto FIS (“Bases genético moleculares de la medicina de precisión en la hipertensión arterial pulmonar”), se han iniciado estudios de genoma completo (GWAS) en pacientes con EVOP que permita identificar otros genes implicados en el fenotipo de la enfermedad.

Por último, el consejo genético es fundamental para el diagnóstico precoz de familiares y evitar la transmisión a la descendencia. No obstante, la negativa a recibirlo y a estudiarse es alta en nuestra población. Es fundamental analizar los motivos de la negativa al consejo genético, así como el estudio prematrimonial, y prenatal, con el objetivo de disminuir el porcentaje de rechazo del mismo.

11. Bibliografía

1. Hatano S, Strasser T, eds. Primary Pulmonary Hypertension. Report on a WHO Meeting. Geneva, World Health Organization, 1975.
2. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: Developed by the 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 the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERNLUNG). *Eur Respir J*. 2023 Jan 6;61(1):2200879. doi: 10.1183/13993003.00879-2022. Print 2023 Jan.
3. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary Hypertension. *Eur Respir J*. 2019 Jan 24;53(1):1801913. doi: 10.1183/13993003.01913-2018.
4. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, et al. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J*. 2009; 34: 888–894.
5. Romberg E. [Ueber Sklerose der Lungen arterie]. *Dtsch Archiv KlinMed*. 1891;48: 197–206.
6. Dresdale DT, Schultz M, Michtom RJ: Primary pulmonary hypertension. I. Clinical and hemodynamic study. *Am J Med* 1951, 11:686-705.
7. Fishman AP. Primary pulmonary arterial hypertension: A look back. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43: S2-S4.
8. Miguel A. Gomez-Sanchez, Maria J Mestre de Juan, Casimiro Gomez-Pajuelo, Jose I. LOpez, Maria J Diaz de Atauri, Francisco J Martinez-Tello. Pulmonary Hypertension Due to Toxic Oil Syndrome A Clinicopathologic Study. *Chest*. 1989 Feb;95(2):325-31. doi: 0.1378/chest.95.2.325.
9. Escribano-Subias P, et al. Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry. *Eur Respir J*. 2012. 40(3): p. 596-603.
10. Quezada Loaiza CA, et al. Trends in Pulmonary Hypertension Over a Period of 30 Years: Experience From a Single Referral Centre. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2017. 70(11): p. 915-923.
11. del Cerro Marin MJ, et al. Assessing pulmonary hypertensive vascular disease in childhood. Data from the Spanish registry. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014. 190(12): p. 1421-9.
12. Humbert M, Guignabert C, Bonnet S, Dorfmueller P, Klinger JR, Nicolls MR, Olschewski AJ, Pullamsetti SS, Schermuly RT, Stenmark KR, Rabinovitch M. Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: state of the art and research perspectives. *Eur Respir J* 2019;53.
13. Guignabert C, Tu L, Girerd B, Ricard N, Huertas A, Montani D, Humbert M. New molecular targets of pulmonary vascular remodeling in pulmonary arterial hypertension: importance of endothelial communication. *Chest* 2015;147:529-537.
14. Thenappan T, Chan SY, Weir EK. Role of extracellular matrix in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2018;315:H1322-H1331.

15. Carmen Pérez-Olivares Delgado, Águeda Aurtenetxe Pérez, Pilar Escribano Subías. Hipertensión arterial pulmonar: progresión, pronóstico e impacto. *Insuf. card.* [online]. 2019, vol.14, suppl.1 [citado 2021-03-03], pp.1-7.
16. Tello K, Wan J, Dalmer A, Vanderpool R, Ghofrani HA, Naeije R, et al. Validation of the tricuspid annular plane systolic excursion/systolic pulmonary artery pressure ratio for the assessment of right ventricular-arterial coupling in severe pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging* 2019;12:e009047.
17. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Koerner SK. Primary pulmonary hypertension: a national prospective study. *Ann Intern Med.* 1987;107:216–23.
18. Adaani Frost, David Badesch, J Simon R Gibbs, Deepa Gopalan, Dinesh Khanna, et al. Diagnosis of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019 Jan 24;53(1):1801904. doi: 10.1183/13993003.01904-2018.
19. Tunariu N, Gibbs SJ, Win Z, Gin-Sing W, Graham A, Gishen P, et al. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med* 2007;48:680–684.
20. Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ, Wasserman K. Pulmonary function in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1028–1035.
21. Savarese G, Paolillo S, Costanzo P, D’Amore C, Cecere M, et al. Do changes of 6-minute walk distance predict clinical events in patients with pulmonary arterial hypertension? A meta-analysis of 22 randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1192–1201.
22. Zelniker TA, Huscher D, Vonk-Noordegraaf A, Ewert R, Lange TJ, et al. The 6MWT as a prognostic tool in pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. *Clin Res Cardiol* 2018;107:460–470.
23. Marco Guazzi Cardiopulmonary Exercise Testing: What Is its Value? *J Am Coll Cardiol.* 2017 Sep 26;70(13):1618-1636. doi: 10.1016/j.jacc.2017.08.012.
24. Jason Weatherald Cardiopulmonary Exercise Testing in Pulmonary Hypertension. *Ann Am Thorac Soc.* 2017 Jul;14(Supplement_1):S84-S92.
25. Angela Flox-Camacho, Pilar Escribano-Subías, Carmen Jiménez-López Guarch, Almudena Fernández-Vaquero, Dolores Martín-Ríos, Carlos Sáenz de la Calzada-Campo. Factors affecting the response to exercise in patients with severe pulmonary arterial hypertension. *Arch Bronconeumol.* 2011 Jan;47(1):10-6. doi: 10.1016/j.arbres.2010.07.013.
26. Stefania Farina The role of cardiopulmonary exercise tests in pulmonary arterial hypertension *Eur Respir Rev.* 2018 May 2;27(148):170134. doi: 10.1183/16000617.0134-2017. Print 2018 Jun 30.
27. Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ, Wasserman K. Exercise pathophysiology in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2001;104:429–435.
28. Caravita S, Faini A, Deboeck G, Bondue A, Naeije R, Parati G, et al. Pulmonary hypertension and ventilation during exercise: role of the pre-capillary component. *J Heart Lung Transplant* 2017;36:754–762.

29. Montani D, Lau EM, Dorfmüller P, et al. Pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J*. 2016;47(5):1518–1534. doi: 10.1183/13993003.00026-2016
30. Hadinnapola C, Bleda M, Haimel M, Screatton N, Swift A, Dorfmüller P, et al. Phenotypic Characterization of EIF2AK4 Mutation Carriers in a Large Cohort of Patients Diagnosed Clinically With Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation*. 2017;136:2022-2033.
31. Szturmowicz M, Kacprzak A, Szolkowska M, Burakowska B, Szczepulska E, Kus J. Pulmonary Venous-occlusive disease: pathogenesis, risk factors, clinical features and diagnostic algorithm-satate of the art. *Adv Respir Med* 2018;86:131-141
32. Hora J. Zur histologie der klinischen “primären pulmonalsklerose” [On the histology of clinical primary pulmonary sclerosis]. *Frankfurt Z Path*1934; 47: 100–108.
33. Heath D, Segel N, Bishop J. Pulmonary veno-occlusive disease. *Circulation* 1966; 34: 242–248.
34. David Montani, Edmund M. Lau, Alexis Descatha, Xavier Jaïs, Laurent Savale et al. Occupational exposure to organic solvents: a risk factor for pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2015; 46: 1721–1731. doi: 10.1183/13993003.00814-2015
35. Jutant Montani Phenotype and Outcomes of Pulmonary Hypertension Associated with Neurofibromatosis Type 1. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Sep 15;202(6):843-852. doi: 10.1164/rccm.202001-0105OC
36. Chaddha U, Puscas I, Prosper A, et al. A 63-year-old woman with neurofibromatosis type 1 and pulmonary hypertension with worsening hypoxemia. *Chest* 2017; 152: e89–e93.
37. Weinberg. An Uncommon Incidence of Pulmonary Hypertension Associated With Neurofibromatosis Type 1: A Case Report *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2021 Jan-Dec;9:23247096211032821.
38. Manuel Posada de la Paz, Rossanne M. Philen, Ignacio Abaitua Borda. Toxic Oil Syndrome: The Perspective after 20 Years *Epidemiol Rev* Vol. 23, No. 2, 2001
39. Oteo Ochoa LA, De la Cruz Ríos JL, Picher Núñez J, Martín Curto LM, Sueiro Bendito A. Aspectos neumológicos del síndrome tóxico español. *Med Clin (Barc)*. 1983;10;81:239-42.
40. Gómez Sánchez MA, Sáenz de la Calzada C, Gómez-Pajuelo C, Martínez-Tello FJ, Mestre de Juan MJ, James TN. Clinical and pathologic manifestations of pulmonary vascular disease in the toxic oil syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 1991;18:1539-45.
41. Rounds S and Lu Q. Cigarette smoke alters lung vascular permeability and endothelial barrier function (2017 Grover Conference Series). *Pulm Circ* 2018; 8: 2045894018794000.
42. Otros Schiess R, Senn O, Fischler M, et al. Tobacco smoke: a risk factor for pulmonary arterial hypertension? A case-control study. *Chest* 2010; 138: 1086–1092.
43. Montani D, Girerd B, Jaïs X, Levy M, Amar D, Savale L, et al. Clinical phenotypes and outcomes of heritable and sporadic pulmonary veno-occlusive disease: a population-based study. *Lancet Respir Med*. 2017;5:125-134.
44. Montani D, Achouh L, Dorfmüller P, Le Pavec J, Sztrymf B, Tchérakian C, Rabiller A, Haque R, Sitbon O, Jaïs X, Dartevielle P, Maître S, Capron F, Musset D, Simonneau G, Humbert M. Pulmonary veno-occlusive disease: clinical, functional, radiologic, and hemodynamic

characteristics and outcome of 24 cases confirmed by histology. *Medicine (Baltimore)*. 2008;87:220–233. doi: 10.1097/MD.0b013e31818193bb

45. Navas Tejedor P, Palomino Doza J, Tenorio Castaño JA, Enguita Valls AB, Rodriguez Reguero JJ, et al. Variable Expressivity of a Founder Mutation in the EIF2AK4 Gene in Hereditary Pulmonary Veno-occlusive Disease and Its Impact on Survival. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2018;71(2):86-94.

46. Ali N, Loughborough WW, Rodrigues JCL, Suntharalingam J, Hudson B, Hall T et al. Computed tomographic and clinical features of pulmonary veno-occlusive disease: raising the radiologist's awareness. *Clin Radiol*. 2019;74:655-662

47. Lantuéjoul S, Sheppard MN, Corrin B, et al. Pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomatosis: a clinicopathologic study of 35 cases. *Am J Surg Pathol*. 2006;30(7): 850–857, doi: 10.1097/01.pas.0000209834.69972.e5

48. Esther J Nossent, Fabrice Antigny, David Montani, Harm Jan Bogaard, Maria Rosa Ghigna, et al. Pulmonary vascular remodeling patterns and expression of general control nonderepressible 2 (GCN2) in pulmonary veno-occlusive disease. *J Heart Lung Transplant* 2018, 37:647-655. doi: 10.1016/j.healun.2017.09.022.

49. Pietra GG, Capron F, Stewart S, et al. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: Suppl., 25S–32S

50. Wagenvoort CA, Wagenvoort N. The pathology of pulmonary veno-occlusive disease. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* 1974; 364: 69–79.

51. Schraufnagel DE, Sekosan M, McGee T, et al. Human alveolar capillaries undergo angiogenesis in pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 1996; 9: 346–350.

52. Lantuejoul S, Sheppard MN, Corrin B, et al. Pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomatosis: a clinicopathologic study of 35 cases. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 850–857.

53. Pierantonio Laveneziana, David Montani, Peter Dorfmüller, Barbara Girerd, Olivier Sitbon, et al. Mechanisms of exertional dyspnoea in pulmonary veno-occlusive disease with EIF2AK4 mutations. *Eur Respir J* . 2014 Oct;44(4):1069-72. doi: 10.1183/09031936.00088914.

54. Aiko Ogawa, Yukari Takahashi, Hiromi Matsubara. Clinical prediction score for identifying patients with pulmonary veno- occlusive disease/pulmonary capillary hemangiomatosis. *J Cardiol*. 2018 Sep;72(3):255-260. doi: 10.1016/j.jjcc.2018.02.009. Epub 2018 Mar 13.

55. Holcomb Jr BW, Loyd JE, Ely EW, et al. Pulmonary veno-occlusive disease: a case series and new observations. *Chest*. 2000;118 (6):1671–1679. doi: 10.1378/chest.67.4.487

56. Ignacio Hernandez-Gonzalez, Jair Tenorio, Julián Palomino-Doza, Amaya Martínez Meñaca, Rafael Morales Ruiz, et al. Clinical heterogeneity of Pulmonary Arterial Hypertension associated with variants in TBX4. *PLoS One*. 2020 Apr 29;15(4):e0232216. doi: 10.1371/journal.pone.0232216.

57. Jason Weatherald, Peter Dorfmüller, Frédéric Perros, Maria-Rosa Ghigna, Barbara Girerd, et al. Pulmonary capillary haemangiomatosis: a distinct entity? *Eur Respir Rev*. 2020 May 27;29(156):190168. doi: 10.1183/16000617.0168-2019.

58. Lantuéjoul S, Sheppard MN, Corrin B, et al. Pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomatosis: a clinicopathologic study of 35 cases. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 850–857.
59. Farber HW, Benza RL. Risk assessment tools in pulmonary arterial hypertension. Prognosis for prospective trials? *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(7):843-845.
60. Weatherald J, Boucly A, Sahay S, Humbert M, Sitbon O. The low-risk profile in pulmonary arterial hypertension. Time for a paradigm shift to goal-oriented clinical trial endpoints? *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(7):860-868.
61. Nickel N, Golpon H, Greer M, Knudsen L, Olsson K, Westerkamp V, Welte T, Hoeper MM. The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2012;39:589–596.
62. Boucly A, Weatherald J, Savale L, et al. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2017; 50: 1700889.
63. Hoeper MM, Kramer T, Pan Z, et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. *Eur Respir J* 2017; 50: 1700740.
64. Kylhammar D, Kjellstrom B, Hjalmarsson C, et al. A comprehensive risk stratification at early follow-up determines prognosis in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39: 4175–4181
65. Raymond L. Benza, Mardi Gomberg-Maitland, Dave P. Miller, Adaani Frost, Robert P. Frantz , et al. The REVEAL Registry Risk Score Calculator in Patients Newly Diagnosed With Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest*. 2012 Feb;141(2):354-362. doi: 10.1378/chest.11-0676.
- 66 Benza RL, Miller DP, Foreman AJ, et al. Prognostic implications of serial risk score assessments in patients with pulmonary arterial hypertension: a Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL) analysis. *J Heart Lung Transplant* 2015; 34: 356–361.
- 67 Raymond L. Benza, Manreet K. Kanwar, Amresh Raina, Jacqueline V. Scott, Carol L. Zhao, et al. Development and Validation of an Abridged Version of the REVEAL 2.0 Risk Score Calculator, REVEAL Lite 2, for Use in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest*. 2021 Jan;159(1):337-346. doi: 10.1016/j.chest.2020.08.2069.
68. Sitbon O, Humbert M, Jaïs X, loos V, Hamid AM, Provencher S, Garcia G, Parent F, Herve P, Simonneau G. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005;111: 3105–3111.
69. Hoeper MM, Badesch DB, Ghofrani HA, Gibbs JSR, Gomberg-Maitland M, McLaughlin VV, Preston IR, Souza R, Waxman AB, Grünig E, Kopeć G, Meyer G, Olsson KM, Rosenkranz S, Xu Y, Miller B, Fowler M, Butler J, Koglin J, de Oliveira Pena J, Humbert M; STELLAR Trial Investigators. Phase 3 Trial of Sotatercept for Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*. 2023 Mar 6. doi: 10.1056/NEJMoa2213558.
70. Nazzareno Galiè, Richard N. Channick, Robert P. Frantz, Ekkehard Grünig, Zhi Cheng Jing, et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2019 Jan 24;53(1):1801889. doi: 10.1183/13993003.01889-2018.

71. Lareo A, Nuche J, Cristo Ropero MJ, Arribas Ynsaurriaga F, Oliver E, Escribano-Subías P. Recent advances in the pharmacotherapy of pulmonary hypertension: practical considerations. *Kardiol Pol* 2021;79:386-392.
72. Hugues Vicaire, Jérôme Le Pavec, Olaf Mercier, David Montani, Athénaïs Boucly, et al. Risk stratification in patients with pulmonary arterial hypertension at the time of listing for lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2022 Sep;41(9):1285-1293. doi: 10.1016/j.healun.2022.06.001. Epub 2022 Jun 6.
73. C.A. Quezada-Loaiza, A. de Pablo Gafas, V. Pérez, R. Alonso, L. Juarros, M.I. Real, et al. Lung Transplantation in Pulmonary Hypertension: A Multidisciplinary Unit's Management Experience. *Transplant Proc*. 2018 Jun;50(5):1496-1503. doi: 10.1016/j.transproceed.2018.02.073.
74. Strachan T, Read AP. *Human Molecular Genetics*. Fifth Edition, 2019, London, UK
75. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405-424.
76. Dresdale DT, Michtom RJ, Schultz M: Recent studies in primary pulmonary hypertension, including pharmacodynamic observations on pulmonary vascular resistance. *Bull N Y Acad Med* 1954, 30:195-207.
77. Deng Z, Morse JH, Slager SL, Cuervo N, Moore KJ, Venetos G, Kalachikov S, Cayanis E, Fischer SG, Barst RJ, et al: Familial primary pulmonary hypertension (gene PPH1) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor-II gene. *Am J Hum Genet* 2000, 67:737-744.
78. Evans JD, Girerd B, Montani D, et al. BMPR2 mutations and survival in pulmonary arterial hypertension: an individual participant data meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 129–137.
79. Predescu DN, Mokhlesi B, Predescu SA. The Impact of Sex Chromosomes in the Sexual Dimorphism of Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Pathol*. 2022;192(4):582-594
80. Larkin EK, Newman JH, Austin ED, et al. Longitudinal analysis casts doubt on the presence of genetic anticipation in heritable pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 892–896.
81. Nicholas W Morrell, Micheala A Aldred, Wendy K Chung, C Gregory Elliott, William C Nichols, et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2019 Jan 24;53(1):1801899. doi: 10.1183/13993003.01899-2018.
82. Kerstjens-Frederikse WS, Bongers EM, Roofthoofth MT, Leter EM, Douwes JM, Van Dijk A, Vonk-Noordegraaf A, Dijk-Bos KK, Hoefsloot LH, Hoendermis ES, et al: TBX4 mutations (small patella syndrome) are associated with childhood-onset pulmonary arterial hypertension. *J Med Genet* 2013, 50:500-506.
83. Eyries M D, Girerd B, et al. EIF2AK4 mutations cause pulmonary veno-occlusive disease, a recessive form of pulmonary hypertension. *Nat Genet* 2014; 46: 65–69.
84. Best DH, Sumner KL, Austin ED, et al. EIF2AK4 mutations in pulmonary capillary hemangiomatosis. *Chest* 2014; 145: 231–236.
85. Tenorio J, Navas P, Barrios E, et al. A founder EIF2AK4 mutation causes an aggressive form of pulmonary arterial hypertension in Iberian Gypsies. *Clin Genet* 2014; 88: 579–583.

86. Christina A. Eichstaedt, Catharina Belge, Wendy K. Chung, Stefan Gräf, Ekkehard Grünig, et al. Genetic counselling and testing in pulmonary arterial hypertension: a consensus statement on behalf of the International Consortium for Genetic Studies in PAH 2022 *Eur Respir J* 2023; 61: 2201471. <https://doi.org/10.1183/13993003.01471>
87. Alejandro Cruz-Utrilla, Natalia Gallego-Zazo, Carmen Pérez-Olivares, Ignacio Hernández-González, Pedro Bedate, et al. Usefulness of genetics for clinical reclassification and refinement of prognostic stratification in pulmonary arterial hypertension [Article in English, Spanish]. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2023 Jun;76(6):460-467. doi: 10.1016/j.rec.2022.11.002. Epub 2022 Nov 18.
88. Barbara Girerd, David Montani, Xavier Jaïs, Mélanie Eyries, Azzedine Yaici, et al. Genetic counselling in a national referral centre for pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2016 Feb;47(2):541-52. doi: 10.1183/13993003.00717-2015.
89. Langleben D, Heneghan JM, Batten AP, et al. Familial pulmonary capillary hemangiomatosis resulting in primary pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 1988; 109: 106–109.
90. Eyries M, Montani D, Nadaud S, et al. Widening the landscape of heritable pulmonary hypertension mutations in paediatric and adult cases. *Eur Respir J* 2019; 53: 1801371.
91. Ravishankar B, Liu H, Shinde R, Chaudhary K, Xiao W, Bradley J, Koritzinsky M, Madaio MP, McGaha TL: The amino acid sensor GCN2 inhibits inflammatory responses to apoptotic cells promoting tolerance and suppressing systemic autoimmunity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015, 112:10774-10779.
92. Manaud G, Nossent EJ, Lambert M, Ghigna MR, Boët A, Vinhas MC, Ranchoux B, Dumas SJ, Courboulin A, Girerd B, et al: Comparison of Human and Experimental Pulmonary Venous Occlusive Disease. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2020, 63:118-131.
93. Chan MC, Nguyen PH, Davis BN, et al. A novel regulatory mechanism of the bone morphogenetic protein (BMP) signaling pathway involving the carboxyl-terminal tail domain of BMP type II receptor. *Mol Cell Biol* 2007; 27:5776–5789.
94. Benoit Lechartier, Barbara Girerd, Mélanie Eyries, Antoine Beurnier, Marc Humbert, David Montani. Screening for pulmonary veno-occlusive disease in heterozygous EIF2AK4 variant carriers. *Eur Respir J*. 2022 Aug 18;60(2):2200760. doi: 10.1183/13993003.00760-2022.
95. Fraser A. *The gypsies*. Oxford: Wiley-Blackwell; 1992.
96. Leblon B. *Les Gitans d'Espagne (The Gypsies of Spain)*. Paris: Presses Universitaires de France;1985.
97. Reich D, Thangaraj K, Patterson N, Price AL, Singh L. Reconstructing Indian population history. *Nature*. 2009; 461(7263):489. <https://doi.org/10.1038/nature08365> PMID: 19779445
98. Juan F Gamella, Ana María Núñez-Negrillo. The Evolution of Consanguineous Marriages in the Archdiocese of Granada, Spain (1900-1979). *Hum Biol*. 2019 Sep;90(2):97-114. doi: 10.13110/humanbiology.90.2.02.
99. Gamella Juan F. 'Vente conmigo, primita'. El matrimonio entre primos hermanos en los gitanos andaluces 'Come with me, my little cousin'. Marriage between first cousins among the gypsies of Andalusia Departamento de Antropología Social. Universidad de Granada. *Gazeta de Antropología*, 2008, 24 (2), artículo 33

100. R. Calderón, U. Aresti, B. Ambrosio and A. González-Martín. Inbreeding Coefficients for X-linked and Autosomal Genes in Consanguineous Marriages in Spanish Populations: The Case of Guipúzcoa (Basque Country). *Annals of Human Genetics* (2009) 73,184–195. doi: 10.1111/j.1469-1809.2008.00495.x
101. Kalaydjieva L, Gresham D, Calafell F. Genetic studies of the Roma (Gypsies): a review. *BMC Med Genet.* 2001; 2(1):5.
102. Mendizabal I, Lao O, Marigorta UM, Kayser M, Comas D. Implications of population history of European Romani on genetic susceptibility to disease.
103. Lilia Romdhane, Nessrine Mezzi, Yosr Hamdi, Ghada El-Kamah, Abdelhamid Barakat, Sonia Abdelhak. Consanguinity and Inbreeding in Health and Disease in North African Populations. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2019 Aug 31:20:155-179. doi: 10.1146/annurev-genom-083118-014954.
104. Casals F, Hodgkinson A, Hussin J, Idaghdour Y, Bruat V, de Maillard T, Grenier JC, Gbeha E, Hamdan FF, Girard S, et al. 2013. Whole-exome sequencing reveals a rapid change in the frequency of rare functional variants in a founding population of humans. *PLoS Genet.* 9(9):e1003815.
105. Pedersen CET, Lohmueller KE, Grarup N, Bjerregaard P, Hansen T, Siegismund HR, Moltke I, Albrechtsen A. 2017. The effect of an extreme and prolonged population bottleneck on patterns of deleterious variation: insights from the Greenlandic Inuit. *Genetics.* 205(2):787–801.
106. Azmanov, D. N., Dimitrova, S., Florez, L., Cherninkova, S., Draganov, D., et al. (2011). LTBP2 and CYP1B1 mutations and associated ocular phenotypes in the Roma/Gypsy founder population. *Eur. J. Hum. Genet.* 19, 326–333. doi: 10.1038/ejhg.2010.181
107. Neus Font-Porterías, Aaron Giménez, Annabel Carballo-Mesa, Francesc Calafell and David Comas. Admixture Has Shaped Romani Genetic Diversity in Clinically Relevant Variants. *Front Genet.* 2021 Jun 16:12:683880. doi: 10.3389/fgene.2021.683880.
108. Rehm HL. Disease-targeted sequencing: a cornerstone in the clinic. *Nat Rev Genet.* 2013;14(4):295-300.
109. LaDuca H, Farwell KD, Vuong H, et al. Exome sequencing covers >98% of mutations identified on targeted next generation sequencing panels. *PLoS One.* 2017;12(2): e0170843.
110. Best DH, Sumner KL, Smith BP, Damjanovich-Colmenares K, Nakayama I, Brown LM, Ha Y, Paul E, Morris A, Jama MA, Dodson MW, Bayrak-Toydemir P, Elliott CG. EIF2AK4 Mutations in Patients Diagnosed With Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest* 2017; 151: 821–828.
111. Resten,A.;Maitre,S.;Humbert,M.;Rabiller,A.;Sitbon,O.;Capron,F.;Simonneau,G.;Musset,D. Pulmonary Hypertension: CT of the Chest in Pulmonary Venooclusive Disease. *Am.J.Roentgenol.*2004,183,65–70.
112. Alejandro Cruz-Utrilla, Carmen Pérez-Olivares, Amaya Martínez-Meñaca, Manuel López-Meseguer, Pilar Escribano-Subias. Phenotypes of idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Lancet Respir Med.* 2022 Oct;10(10):e87. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00290-9.
113. Swensen, S.; Tashijan, J.; Myers, J.; Engeler, C.; Patz, E.; Edwards, W. Pulmonary venooclusive Disease: CT Findings in Eight Patients. *Am. J. Roentgenol.* 1996, 167, 937–940.

114. Dufour, B.; Maître, S.; Humbert, M.; Capron, F.; Simonneau, G.; Musset, D. High-resolution CT of the chest in four patients with pulmonary capillary hemangiomatosis or pulmonary venoocclusive disease. *Am. J. Roentgenol.* 1998, 171, 1321–1324.
115. Montani D, Savale L, Natali D, Xavier Jaïs, Philippe Herve et al. Long-term response to calcium-channel blockers in non-idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2010; 31: 1898–1907. doi: 10.1093/eurheartj/ehq170. Epub 2010 Jun 11.
116. Palmer SM, Robinson LJ, Wang A, et al. Massive pulmonary edema and death after prostacyclin infusion in a patient with pulmonary veno-occlusive disease. *Chest* 1998; 113: 237–240.
117. Aiko Ogawa, Seiichiro Sakao, Nobuhiro Tanabe, Hiromi Matsubara, Koichiro Tatsumi. Use of vasodilators for the treatment of pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomatosis: A systematic review. *Respir Investig.* 2019 Mar;57(2):183-190. doi: 10.1016/j.resinv.2018.10.004. Epub 2018 Nov 23.
118. Junichi Nakamura, Ichizo Tsujino, Hideki Shima, Toshitaka Nakaya, Ayako Sugimoto, et al. Efficacy and safety of oral pulmonary vasodilators in pulmonary veno-occlusive disease. *Pulm Circ.* 2022 Oct 1;12(4):e12168. doi: 10.1002/pul2.12168. eCollection 2022 Oct.
119. Ogawa A, Miyaji K, Yamadori I, Shinno Y, Miura A, et al. Safety and efficacy of epoprostenol therapy in pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomatosis. *Circ J.* 2012;76(7): 1729–36.
120. Chamorro Fernández CI, Garcés Cabello P, Pérez Mateos R, et al. The first experience of pulmonary veno-occlusive disease treatment with macitentan and sildenafil. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2017;70:396-7.
121. Montani D, Jais X, Price LC, Achouh L, Degano B, et al. Cautious epoprostenol therapy is a safe bridge to lung transplantation in pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J.* 2009;34(6):1348–56.
122. Laurent Godinas, David Amar, David Montani, Edmund M Lau, Xavier Jaïs, Laurent Savale, et al. Lung capillary blood volume and membrane diffusion in precapillary pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant.* 2016 May;35(5):647-56. doi: 10.1016/j.healun.2015.12.022.
123. David Montani, Peter Dorfmueller, Barbara Girerd, Jérôme Le Pavec, Elie Fadel, et al. Natural History over 8 Years of Pulmonary Vascular Disease in a Patient Carrying Biallelic EIF2AK4 Mutations *Am J Respir Crit Care Med.* 2018 Aug 15;198(4):537-541.
124. Stewart DR, Cogan JD, Kramer MR, et al. Is pulmonary arterial hypertension in neurofibromatosis type 1 secondary to a plexogenic arteriopathy? *Chest* 2007; 132: 798–808.
125. Jutant E-M, Girerd B, Jaïs X, Savale L, O'Connell C, Perros F, et al. Pulmonary hypertension associated with neurofibromatosis type 1. *Eur Respir Rev* 2018;27:180053.
126. Martín Álvarez H, Plaza Cano M, Estirado de Cabo E, García de Aguinaga M, Izquierdo Martínez M, Posada de la Paz M. Hallazgos clínicos y analíticos en pacientes afectados por el síndrome del aceite tóxico. Estudio de una cohorte de 758 pacientes. *Rev Clin Esp.* 2000;200:305-9
127. Berger RM, Beghetti M, Humpl T, et al. Clinical features of paediatric pulmonary hypertension: a registry study. *Lancet* 2012;379:537-46.

128. Woerner C, Cutz E, Yoo SJ, et al. Pulmonary venoocclusive disease in childhood. *Chest* 2014;146:167-74.
129. Moreno-Galdó A, Torrent-Vernetta A, de Mir Messa I, et al. Use of inhaled iloprost in children with pulmonary hypertension. *Pediatr Pulmonol* 2015;50:370-9.
130. Marc Pfluger, Tilman Humpl. Pulmonary veno-occlusive disease in childhood—a rare disease not to be missed. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2021 Aug;11(4):1070-1079. doi: 10.21037/cdt-20-320.
131. Beghetti M, Berger RM, Schulze-Neick I, et al. Diagnostic evaluation of paediatric pulmonary hypertension in current clinical practice. *Eur Respir J* 2013;42:689-700
132. Weisser K, Wyler F, Gloor F. Pulmonary veno-occlusive disease. *Arch Dis Child* 1967;42:322-7.
133. Hanan Hamamy. Consanguineous marriages: Preconception consultation in primary health care settings. *J Community Genet* (2012) 3:185–192. DOI 10.1007/s12687-011-0072-y
134. Roberto Barriales-Villaa, Juan Ramón Gimeno-Blanesb, Esther Zorio-Grimac, Tomás Ripoll-Verad, Artur Evangelista-Masip, et al. Protocolo de actuación en las cardiopatías familiares: síntesis de recomendaciones y algoritmos de actuación. *Rev Esp Cardiol.* 2016;69(3):300–309
135. Harch S, Whitford H, McLean C. Failure of medical therapy in pulmonary arterial hypertension. Is there an alternative diagnosis? *Chest* 2009; 135: 1462–1469.
136. Humbert M, Deng Z, Simonneau G, et al. BMPR2 germline mutations in pulmonary hypertension associated with fenfluramine derivatives. *Eur Respir J* 2002; 20: 518–523.
137. Montani D, Girerd B, Jais X, et al. Screening for pulmonary arterial hypertension in adults carrying a BMPR2 mutation. *Eur Respir J* 2021; 58: 2004229
138. Souza R, Humbert M, Sztrymf B, et al. Pulmonary arterial hypertension associated with fenfluramine exposure: report of 109 cases. *Eur Respir J* 2008; 31: 343–348
139. Sliwa K, van Hagen IM, Budts W, Swan L, Sinagra G, Caruana M, Blanco MV, Wagenaar LJ, Johnson MR, Webb G, Hall R, Roos-Hesselink JW. Pulmonary hypertension and pregnancy outcomes: Data from the Registry of Pregnancy and Cardiac Disease (ROPAC) of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2016;18:1119–1128.
140. Robert A. Lewis, Charlotte Durrington, Robin Condliffe and David G. Kiely *Eur BNP/NT-proBNP in pulmonary arterial hypertension: time for point-of-care testing?* *Respir Rev.* 2020 May 15;29(156):200009. doi: 10.1183/16000617.0009-2020.
141. Pérez-Olivares C, Segura de la Cal T, Flox-Camacho A, Nuche J, Tenorio J, Martínez Menaca A, et al. The role of cardiopulmonary exercise test in identifying pulmonary venoocclusive disease. *Eur Respir J* 2021;57:2100115.
142. Hernandez-Gonzalez I, Navas P, Escribano-Subias P. Letter by Hernandez- Gonzalez et al regarding article, “Phenotypic characterization of EIF2AK4 mutation carriers in a large cohort of patients diagnosed clinically with pulmonary arterial hypertension”. *Circulation* 2018; 137: 2411–12.

143. Marius M Hoeper, Krit Dwivedi, Christine Pausch, Robert A Lewis, Karen M Olsson, et al. Phenotyping of idiopathic pulmonary arterial hypertension: a registry analysis. *Lancet Respir Med*. 2022 Oct;10(10):937-948. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00097-2. Epub 2022 Jun 28.
144. Marius M Hoeper, Christine Pausch, Ekkehard Grüni, Gerd Staehler, Doerte Huscher, et al. Temporal trends in pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. *Eur Respir J*. 2022 Jun 2;59(6):2102024. doi: 10.1183/13993003.02024-202
145. Hilary M. DuBrock, Richard L. Kradin, Josanna M. Rodriguez-Lopez, Richard N. Channick. Pulmonary capillary hemangiomas: the role of invasive cardiopulmonary exercise testing. *Pulm Circ*. 2015 Sep;5(3):580-6. doi: 10.1086/682227.
146. Gaël Deboeck, Cristina Scoditti, Sandrine Huez, Jean-Luc Vachiéry, Michel Lamotte, Linda Sharples, Christian Melot, Robert Naeije. Exercise testing to predict outcome in idiopathic versus associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2012 Dec;40(6):1410-9. doi: 10.1183/09031936.00217911.
147. Pierantonio Laveneziana, Jason Weatherald. Pulmonary Vascular Disease and Cardiopulmonary Exercise Testing. *Front Physiol*. 2020 Aug 5;11:964. doi: 10.3389/fphys.2020.00964.
148. Keith M. Wille, Nirmal S. Sharma, Tejaswini Kulkarni, Matthew R. Lammi, Joseph B. Barney, et al. Characteristics of Patients with Pulmonary Venocclusive Disease Awaiting Transplantation. *Ann Am Thorac Soc*. 2014 Nov;11(9):1411-8. doi: 10.1513/AnnalsATS.201408-354OC.
148. Keith M. Wille, Nirmal S. Sharma, Tejaswini Kulkarni, Matthew R. Lammi, Joseph B. Barney, et al. Characteristics of Patients with Pulmonary Venocclusive Disease Awaiting Transplantation. *Ann Am Thorac Soc*. 2014 Nov;11(9):1411-8. doi: 10.1513/AnnalsATS.201408-354OC.
149. Pérez Núñez M, Alonso Charterina S, Pérez-Olivares C, et al. Radiological findings in Multidetector Computed Tomography (MDCT) of hereditary and sporadic pulmonary venocclusive disease: certainties and uncertainties. *Diagnostics (Basel)* 2021; 11: 141.

12. Artículos publicados durante el periodo predoctoral

- Alejandro Cruz-Utrilla, Carmen Pérez-Olivares, Raquel Luna-López, Carmen Jiménez López-Guarch, Pedro Bedate, Amaya Martínez Meñaca, Manuel López Meseguer, Pilar Escribano-Subias. Risk stratification in Pulmonary Veno-Occlusive Disease. Arch Bronconeumol.2024Feb 24;S0300-2896(24)00051-6.doi: 10.1016/j.arbres.2024.02.011.
- Alejandro Cruz-Utrilla, Natalia Gallego-Zazo, Carmen Pérez-Olivares, Ignacio Hernández-González, Pedro Bedate, Amaya Martínez Meñaca, Manuel López Meseguer, Pablo Lapunzina, Marta Pérez Núñez, Nuria Ochoa Parra, Diana Valverde, Jair Antonio Tenorio-Castaño, Pilar Escribano-Subias. Usefulness of genetics for clinical reclassification and refinement of prognostic stratification in pulmonary arterial hypertension. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2023 Jun;76(6):460-467. doi: 10.1016/j.rec.2022.11.002. Epub 2022 Nov 18.
- C. Pérez-Olivares Delgado y M. Pérez Núñez (2022). Enfermedad venooclusiva predominante en Protocolos de Actuación en Hipertensión Pulmonar. Unidad Multidisciplinar de Hipertensión Pulmonar Hospital Universitario 12 de Octubre.2022 (Ed 2022 Vol1 p 91 - 96) ISBN: 978-84-18673-71-9
- C. Pérez-Olivares Delgado (2022). Tratamiento farmacológico de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica en Protocolos de Actuación en Hipertensión Pulmonar. Unidad Multidisciplinar de Hipertensión Pulmonar Hospital Universitario 12 de Octubre.2022 (Ed 2022 Vol1 p 135-137) ISBN: 978-84-18673-71-9
- Williams Hinojosa, María José Cristo-Ropero, Alejandro Cruz-Utrilla, Teresa Segura de la Cal, Francisco López-Medrano, Rafael Salguero-Bodes, Carmen Pérez-Olivares, Begoña Navarro, Nuria Ochoa, Fernando Arribas Ynsurriaga, Pilar Escribano-Subias. The impact of COVID-19 pandemic on pulmonary hypertension: What have we learned? Pulm Circ. 2022 Oct 1;12(4):e12142. doi: 10.1002/pul2.12142. eCollection 2022 Oct.
- Alejandro Cruz-Utrilla, Carmen Pérez-Olivares, Amaya Martínez-Meñaca, Manuel López-Meseguer, Pilar Escribano-Subias. Phenotypes of idiopathic pulmonary arterial hypertension. Lancet Respir Med. 2022 Oct;10(10):e87. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00290-9.

- Teresa Segura de la Cal, Carmen Pérez-Olivares, María José Cristo Ropero, Raquel Luna López and Pilar Escribano-Subías. The role of cardiopulmonary exercise testing in identifying and monitoring pulmonary veno-occlusive disease: a case report with ING. *Eur Heart J Case Rep.* 2022 Mar 28;6(5):ytac138. doi: 10.1093/ehjcr/ytac138. eCollection 2022 May.
- Pilar Escribano Subías, Agueda Aurtenetxe Pérez, Carmen Pérez Olivares, Leticia Gómez Climent, Jesús I Diago Cabezudo, María Francesca Perelló. Recent advances in the management of pulmonary arterial hypertension: lessons from the upfront combination of ambrisentan and tadalafil. *Expert Rev Respir Med.* 2021 Feb 23;1-12. doi: 10.1080/17476348.2021.1878027.
- Pérez-Olivares, C., Segura de la Cal, T., Flox-Camacho, Á., Nuche, J., Tenorio, J., Martínez Meñaca, A., Cruz-Utrilla, A., de la Cruz-Bertolo, J., Pérez-Núñez, M., Arribas-Ynsaurriaga, F., Escribano-Subías, P. The role of cardiopulmonary exercise test in identifying pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Resp Jour* 2021. Jun 4;57(6):2100115
- Teresa Segura de la Cal, Jorge Nuche, Carmen Jiménez López-Guarch, Carmen Pérez-Olivares, María José Cristo, Eduardo Oliver, Pilar Escribano Subías. COVID-19 Experience and Pulmonary Arterial Hypertension: Do Earlier Thesis and New Data Still Match? *Ann Am Thorac Soc.* 2021 Feb 19. doi: 10.1513/AnnalsATS.202012-1498LE.
- Marta Pérez Núñez, Sergio Alonso Charterina, Carmen Pérez-Olivares, Yolanda Revilla Ostolaza, Rafael Morales Ruiz, Ana Belén Enguita Valls, Jair Antonio Tenorio, Natalia Gallego Zazo, Alicia De Pablo Gafas, Pablo Lapunzina, Adriana Rodríguez Chaverri, Pilar Escribano Subías. Radiological Findings in Multidetector Computed Tomography (MDCT) of Hereditary and Sporadic Pulmonary Venous Occlusive Disease: Certainties and Uncertainties. *Diagnostics (Basel).* 2021 Jan 19;11(1):141. doi: 10.3390/diagnostics11010141.
- Teresa Segura de la Cal, Jorge Nuche, Carmen Jiménez López-Guarch, Carmen Pérez-Olivares, Maite Velázquez, Francisco López-Medrano, María Jesús López Gude, Sergio Alonso Charterina, Fernando Arribas Ynsaurriaga, Pilar Escribano Subías. Unexpected Favourable Course of Coronavirus Disease 2019 in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Patients. *Arch Bronconeumol.* 2020 Nov;56(11):749-752. doi: 10.1016/j.arbres.2020.06.004.
- Mauro Lago-Docampo, Jair Tenorio, Ignacio Hernández-González, Carmen Pérez-Olivares, Pilar Escribano-Subías, Guillermo Pousada, Adolfo Balóira, Miguel Arenas, Pablo Lapunzina, Diana Valverde. Characterization of rare ABCC8 variants identified in

- Spanish pulmonary arterial hypertension patients. *Sci Rep.* 2020 Sep 15;10(1):15135. doi: 10.1038/s41598-020-72089-1.
- Jair Antonio Tenorio Castaño, Ignacio Hernández-Gonzalez, Natalia Gallego, Carmen Pérez-Olivares, Nuria Ochoa Parra, Pedro Arias, Elena Granda, Gonzalo Gómez Acebo, Mauro Lago-Docampo, Julian Palomino-Doza, Manuel López Meseguer, María Jesús Del Cerro, Spanish Pah Consortium, Diana Valverde, Pablo Lapunzina, Pilar Escribano-Subías. Customized Massive Parallel Sequencing Panel for Diagnosis of Pulmonary Arterial Hypertension. *Genes (Basel).* 2020 Sep 30;11(10):1158. doi: 10.3390/genes11101158.
 - Jorge Nuche, Teresa Segura de la Cal, Carmen Jiménez López Guarch, Francisco López-Medrano, Carmen Pérez-Olivares Delgado, Fernando Arribas Ynsaurriaga, Juan F Delgado, Borja Ibáñez, Eduardo Oliver, Pilar Escribano Subías. Effect of Coronavirus Disease 2019 in Pulmonary Circulation. The Particular Scenario of Precapillary Pulmonary Hypertension. *Diagnostics (Basel).* 2020 Jul 31;10(8):548. doi: 10.3390/diagnostics10080548.
 - Jorge Nuche, Carmen Pérez-Olivares, Teresa Segura de la Cal, Carmen Jiménez López-Guarch, Fernando Arribas Ynsaurriaga, Pilar Escribano Subías. Clinical course of COVID-19 in pulmonary arterial hypertension patients. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2020 Sep;73(9):775-778. doi: 10.1016/j.rec.2020.05.015. Epub 2020 May 30.
 - Ignacio Hernandez-Gonzalez, Jair Tenori, Julian Palomino-Doza, Amaya Martinez Meñaca, Rafael Morales Ruiz, Mauro Lago-Docampo, María Valverde Gomez, Javier Gomez Roman, Ana Belén Enguita Valls, Carmen Perez-Olivares, Diana Valverde, Joan Gil Carbonell, Elvira Garrido-Lestache Rodríguez-Monte, Maria Jesus Del Cerro, Pablo Lapunzina, Pilar Escribano-Subias. Clinical heterogeneity of Pulmonary Arterial Hypertension associated with variants in TBX4. *PLoS One.* 2020 Apr 29;15(4):e0232216. doi: 10.1371/journal.pone.0232216.
 - Carmen Pérez-Olivares Delgado, Águeda Aurtenetxe Pérez, Pilar Escribano Subías. Hipertensión arterial pulmonar: progresión, pronóstico e impacto. *Insuf. card.* [online]. 2019, vol.14, suppl.1 [citado 2021-03-03], pp.1-7.
 - Mora V, Roldán I, Romero E, Romero D, Bertolín J, Ugalde N, Pérez-Olivares C, Rodriguez-Israel M, Pérez-Gozalbo J, Lowenstein JA. Comprehensive assessment of left ventricular myocardial function by two-dimensional speckle-tracking echocardiography. *Cardiovasc Ultrasound.* 2018 Sep 18;16(1):16.

13. Anexos

Anexo 1. Consentimiento informado para inclusión en el registro español de hipertensión arterial pulmonar (REHAP)

HOJA INFORMATIVA PARA LOS PACIENTES INCLUIDOS EN EL REGISTRO ESPAÑOL DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR -REHAP-

La Hipertensión Arterial Pulmonar -HAP- es una enfermedad que se caracteriza por el aumento de presión en los vasos pulmonares, que repercute sobre el ventrículo derecho del corazón y su funcionamiento. Es una enfermedad poco frecuente pero grave si no se diagnostica y trata correctamente. El conocimiento de estas manifestaciones clínicas, de los medios para su diagnóstico y de la eficacia de los diferentes tratamientos es fundamental para poder mejorar la asistencia de todos los pacientes con Hipertensión Arterial Pulmonar.

Para poder profundizar en el estudio de la HAP es necesaria la recogida de datos procedentes de la asistencia cotidiana de los pacientes con esta enfermedad. Entre los que se incluyen datos epidemiológicos (edad, sexo, tiempo de duración de la enfermedad), datos procedentes de las pruebas diagnósticas (análisis, pruebas de Radiología, exploraciones respiratorias, cateterismo cardiaco) y el efecto de los diferentes tratamientos empleados. Todos estos datos proceden de la actividad médica habitual con nuestros pacientes.

Si usted así lo decide voluntariamente, autorizaría que los datos procedentes de su Historia Clínica sean introducidos en el Registro Español de la Hipertensión Arterial Pulmonar -REHAP-, cuyo modelo se adjunta. Por supuesto, la información clínica será incluida y gestionada según las normas de confidencialidad aplicables (el Reglamento (UE) 2016/679 de 27 de abril de 2016 (GDPR) y la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre (LOPDGDD)). Asimismo, dicho Registro ha sido autorizado por el comité Ético de Investigación Clínica del Hospital de Cruces.

Su participación en este Registro es completamente voluntaria aunque debe dar su consentimiento por escrito. Su relación con el personal sanitario que le atiende no se verá afectada de ninguna manera sea cual sea su decisión. Además, debe usted saber que si decide revocar el consentimiento ya otorgado únicamente deberá ponerlo en conocimiento de su médico y su información será eliminada de la base de datos.

Si tiene alguna duda o consulta que realizar puede ponerse en contacto con su médico en el teléfono

Desde el pasado 25 de mayo de 2018 es de plena aplicación la nueva legislación en la UE sobre datos personales, en concreto el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD). Por ello, es importante que conozca la siguiente información:

- Además de los derechos que ya conoce (acceso, modificación, oposición y cancelación de datos) ahora también puede limitar el tratamiento de datos que sean incorrectos, solicitar una copia o que se trasladen a un tercero (portabilidad) los datos que usted ha facilitado para el estudio. Para ejercitar sus derechos, diríjase al investigador principal del estudio. Le recordamos que los datos no se pueden eliminar aunque deje de participar en el estudio para garantizar la validez de la investigación y cumplir con los deberes legales y los requisitos de autorización de medicamentos. Así mismo tiene derecho a dirigirse a la Agencia de Protección de Datos si no quedara satisfecho.
- Tanto el Centro como el Promotor son responsables respectivamente del tratamiento de sus datos y se comprometen a cumplir con la normativa de protección de datos en vigor. Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código, de manera que no se incluya información que pueda identificarle, y sólo su médico del estudio/colaboradores podrá relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a ninguna otra persona salvo a las autoridades sanitarias, cuando así lo requieran o en casos de urgencia médica. Los Comités de Ética de la Investigación, los representantes de la Autoridad Sanitaria en materia de inspección y el personal autorizado por el Promotor, únicamente podrán acceder para comprobar los datos personales, los procedimientos del estudio clínico y el cumplimiento de las normas de buena práctica clínica (siempre manteniendo la confidencialidad de la información).
- El Investigador y el Promotor están obligados a conservar los datos recogidos para el estudio al menos hasta 25 años tras su finalización. Posteriormente, su información personal solo se conservará por el centro para el cuidado de su salud y por el promotor para otros fines de investigación científica si usted hubiera otorgado su consentimiento para ello y si así lo permite la ley y requisitos éticos aplicables.
- Si realizáramos transferencia de sus datos codificados fuera de la UE a las entidades de nuestro grupo, a prestadores de servicios o a investigadores científicos que colaboren con nosotros, los datos del participante quedarán protegidos con salvaguardas tales como contratos u otros mecanismos por las autoridades de protección de datos. Si el participante quiere saber más al respecto, puede contactar con el promotor a través de la siguiente dirección de correo electrónico: shmedical@shmedical.es

**FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR
EN EL REGISTRO ESPAÑOL DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL
PULMONAR -REHAP-**

Nombre y apellidos del paciente participante:

.....

Nombre y apellidos del médico investigador:

.....

1. Confirmando que he sido informado en detalle de la naturaleza y objetivos del Registro Español de la Hipertensión Arterial Pulmonar -REHAP-.

2. Me ha sido proporcionada una hoja de información. He entendido la información que me han proporcionado, oral y escrita. He podido hacer preguntas sobre el citado Registro y estoy de acuerdo en cumplir todos los requisitos tal y como están establecidos en dicha hoja de información.

3. Entiendo que mi participación es totalmente voluntaria y que puedo no participar o solicitar en cualquier momento que mis datos sean eliminados del Registro sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

4. Consiento que mi información clínica sea incorporada al Registro y pueda ser utilizada en estudios de carácter epidemiológico siempre y cuando se garantice el cumplimiento de la Ley 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

5. Presto libremente mi conformidad para que se incluya mi información en el Registro Español de la Hipertensión Arterial Pulmonar -REHAP-.

Fecha:

Firma del participante (paciente)

Firma del investigador (médico)

Anexo 2. Consentimiento informado estudio genético HAP

CONSENTIMIENTO INFORMADO Proyecto de Investigación titulado: "BASES GENETICO MOLECULARES DE LA MEDICINA DE PRECISION EN LA HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR".

Investigador principal: Dra. Pilar Escribano Subías.
Nº FIS PI18/01233

Yo,, declaro bajo mi responsabilidad que he leído la Hoja de Información sobre el estudio y acepto participar en este estudio genético, dentro del contexto del Proyecto de Investigación: : "BASES GENETICO MOLECULARES DE LA MEDICINA DE PRECISION EN LA HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR".

Se me ha entregado una copia de la Hoja de Información al paciente y una copia de este consentimiento informado, fechado y firmado. Se me han explicado las características y el objetivo del estudio y los posibles beneficios y riesgos que puedo esperar. He hablado con (nombre del investigador/médico colaborador) Se me ha dado tiempo y oportunidad para realizar preguntas. Todas las preguntas fueron respondidas a mi entera satisfacción.

Sé que se mantendrá en secreto mi identidad y que se identificará mis muestras de sangre o tejido pulmonar con un número codificado.

Comprendo que mi participación es voluntaria y que soy libre de retirarme del estudio genético en cualquier momento por cualquier motivo, sin tener que dar explicación y sin que repercuta negativamente sobre mi tratamiento médico futuro. Tras ello se procederá a la destrucción de la muestra codificada. Si se hubiera retirado previamente el vínculo de identificación de la muestra, no se podrá relacionar conmigo, de forma que no se podrá destruir.

Entiendo que el objetivo del estudio es evaluar la población objeto del estudio y que los resultados del mismo no se comunicarán ni a mí ni a mi médico, excepto en el caso de que dichos hallazgos tengan una implicación significativa para la salud de los participantes y que exista una posibilidad real de mejorar esa condición de salud.

Muestra de ADN

Punto 1.-Yo DOY / No DOY mi consentimiento voluntariamente para que se pueda realizar el estudio genético referente a las enfermedades que producen hipertensión pulmonar en mi muestra de ADN. Entiendo que tal vez no se pueda a llegar a resultados específicos sobre las causas que producen estas enfermedades.

Punto 2.-Yo DOY/ No DOY mi consentimiento voluntariamente para que se guarde mi muestra de ADN, con desvinculación de la identidad. Esto permitirá la realización de nuevas pruebas en el futuro cuando se tengan más conocimientos sobre los genes relacionados con las enfermedades que producen hipertensión pulmonar.

Punto 3.--- DESEO / NO DESEO ser informado de los resultados del análisis genético si estos pueden tener una implicación para mi salud o la de mis familiares

Punto 4.-Yo DOY / No DOY mi consentimiento voluntariamente para que en mi muestra de ADN se puedan realizar futuros estudios en otras enfermedades. Consiento en participar voluntariamente en el apartado marcado de este estudio genético

Muestra de tejido pulmonar

Punto 1.-Yo DOY / No DOY mi consentimiento voluntariamente para que se pueda realizar el estudio histológico de una muestra obtenido de los pulmones extraídas en el trasplante pulmonar. Entiendo que tal vez no se pueda a llegar a resultados específicos sobre las causas que producen estas enfermedades.

Punto 2.-Yo DOY/ No DOY mi consentimiento voluntariamente para que se guarde mi muestra de tejido pulmonar, con desvinculación de la identidad. Esto permitirá la realización de nuevas pruebas en el futuro cuando se tengan más conocimientos sobre el desarrollo de la hipertensión pulmonar.

Punto 3.-Yo DOY / No DOY mi consentimiento voluntariamente para que en mi muestra de tejido pulmonar se puedan realizar futuros estudios en otras enfermedades. Consiento en participar voluntariamente en el apartado marcado de este estudio genético

Nombre y apellidos del Participante.....

Fecha:

Firma del participante,

Nombre del representante legal en caso de incapacidad del paciente para consentir, ya sea por minoría de edad, incapacidad legal o incompetencia, con indicación del carácter con que interviene (Padre, Madre, Tutor, etc.):

Fecha:.....

Firma en calidad de....., autorizo el procedimiento mencionado.

Firma,

Investigador/Médico Colaborador

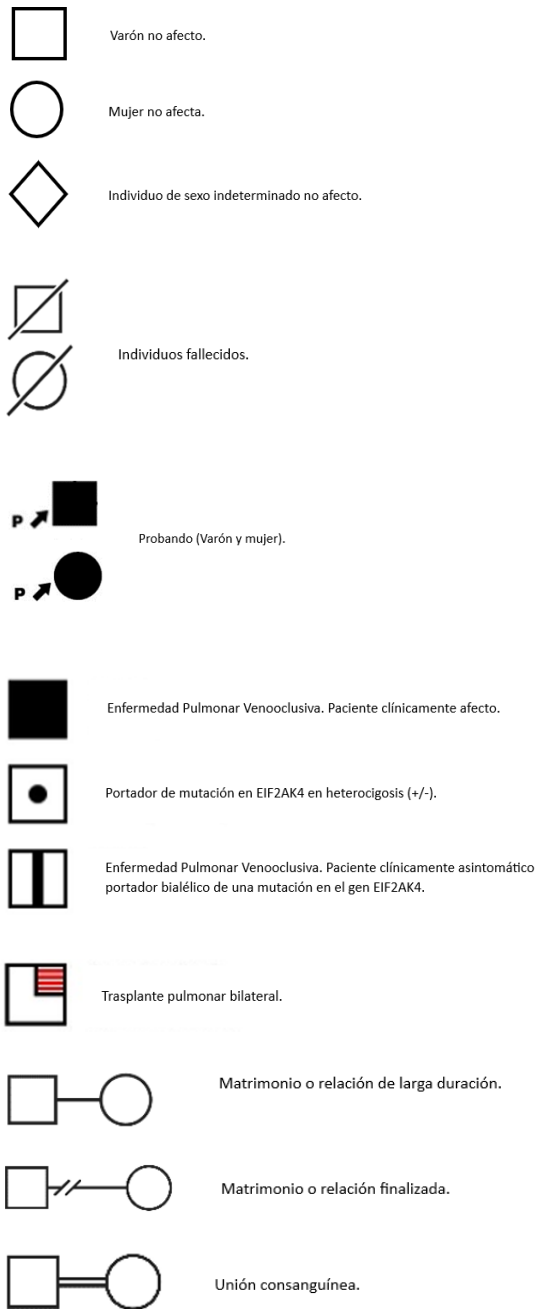
Constato que he explicado las características y el objetivo del estudio genético y sus 2 apartados y los riesgos y beneficios potenciales al sujeto cuyo nombre aparece escrito más arriba. El sujeto consiente en participar por medio de su firma fechada en persona.

Fecha:

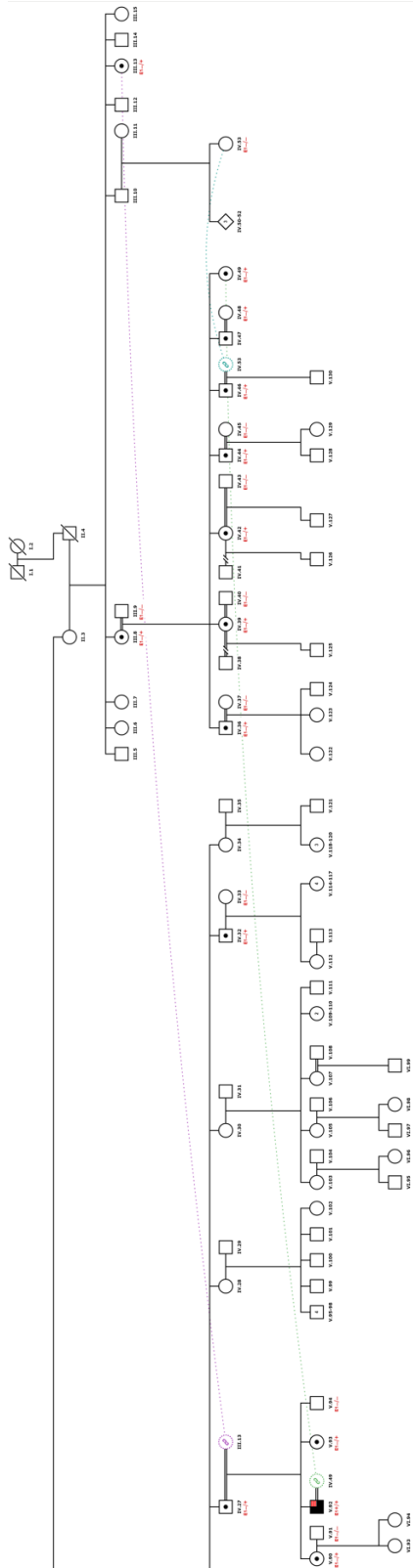
Nombre en letra impresa del Investigador/Médico Colaborador o la persona designada de proporcionar la información.....

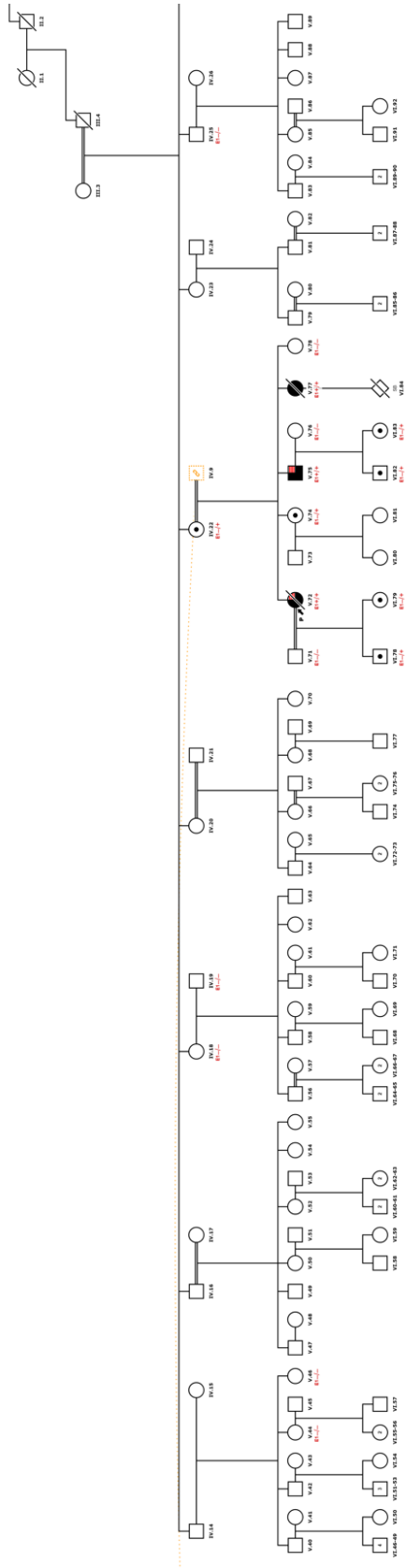
Firma,

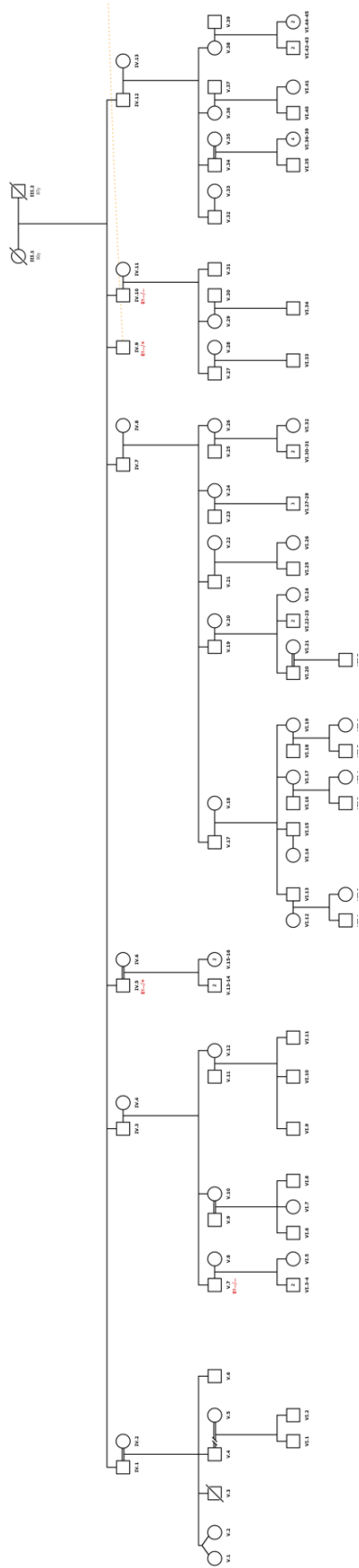
Anexo 3. Árboles genealógicos de los pacientes con EVOP hereditario



Familia 1



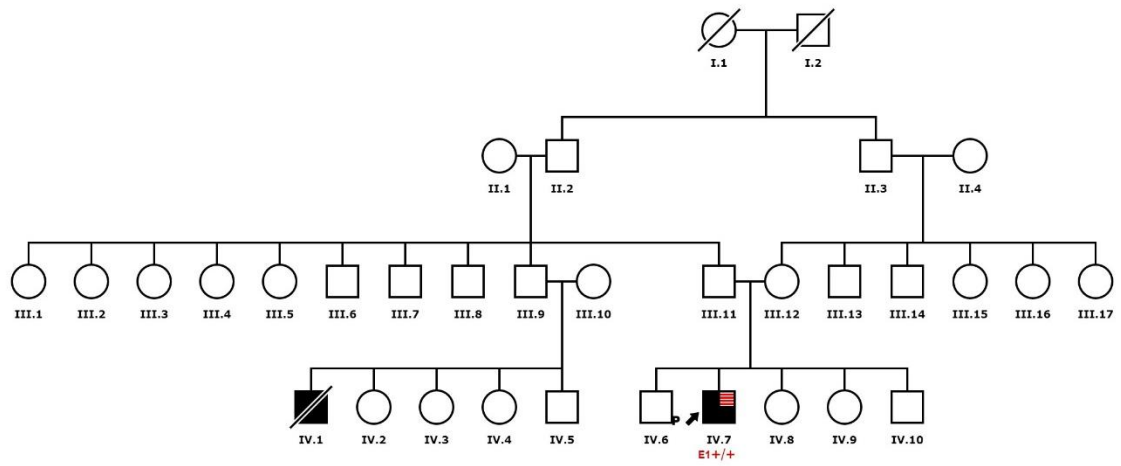




E1 EIF2AK4 (c.3344C>T(p.Pro1115Leu))

"+/+" = Homozygous, "-/+ " = Heterozygous, "+/-" = Hemizygous, "-/-" = Not found, "- " = Not found

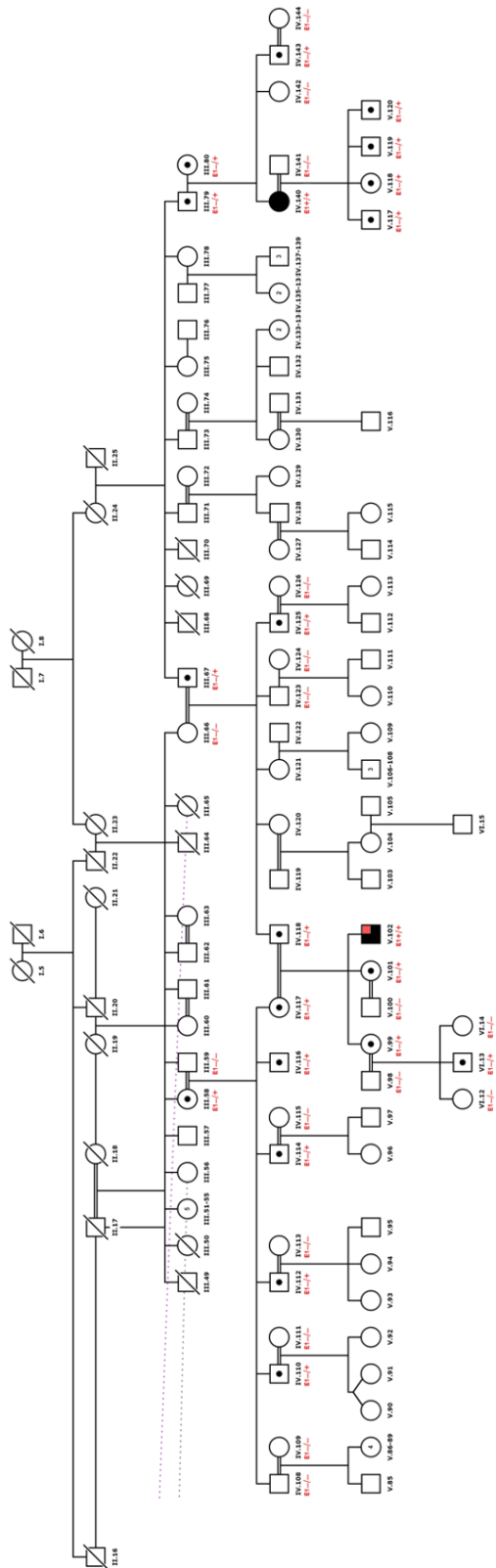
Familia 2

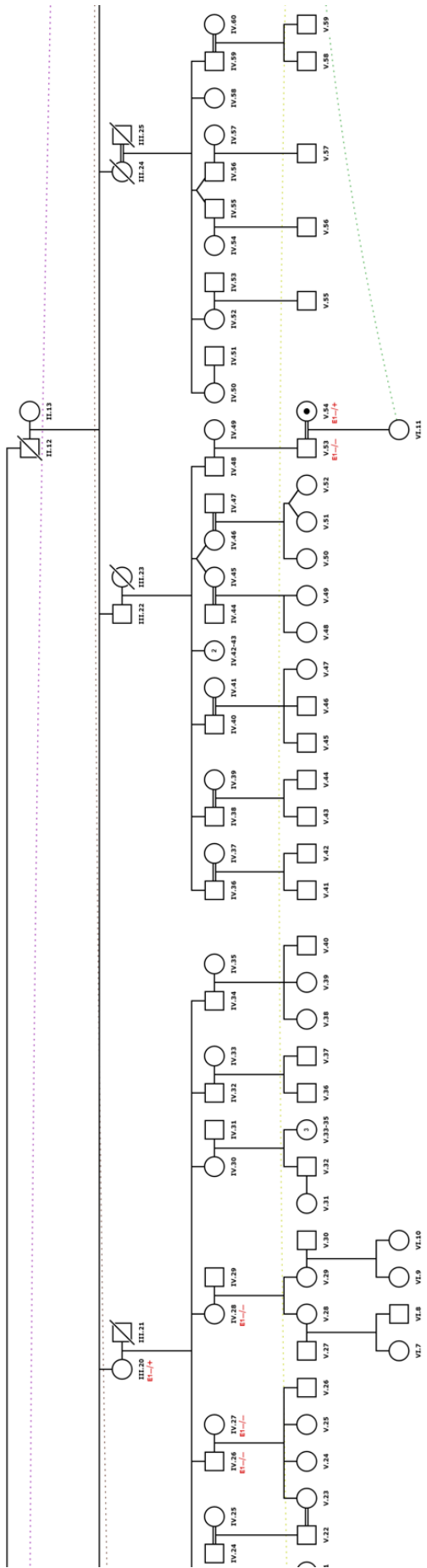


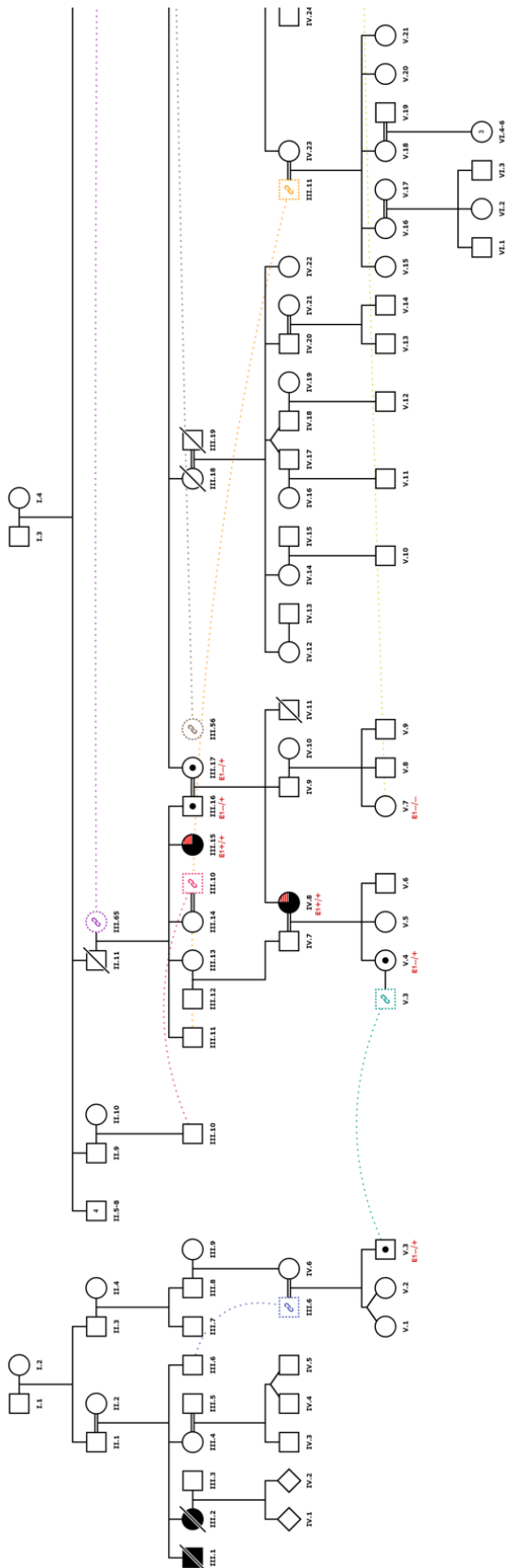
E1 EIF2AK4 (c.3344C>T(p.Pro1115Leu))

"+/+" = Homozygous, "-/+" = Heterozygous, "+/" = Hemizygous, "-/-" = Not found, "-" = Not found

Familia 3



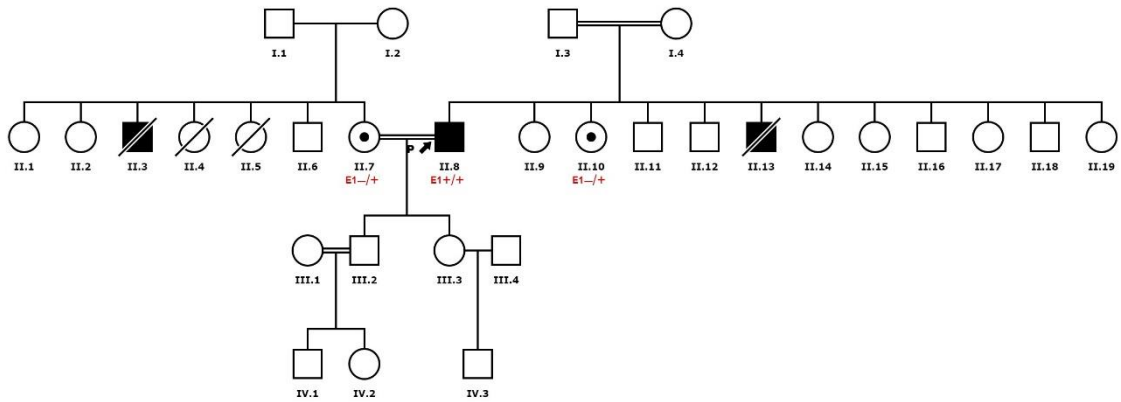




E1 EIF2AK4 (c.3344C>T(p.Pro1115Leu))

"+/" = Homozygous, "-/+" = Heterozygous, "+-" = Hemizygous, "-/-" = Not found, "n" = Not found

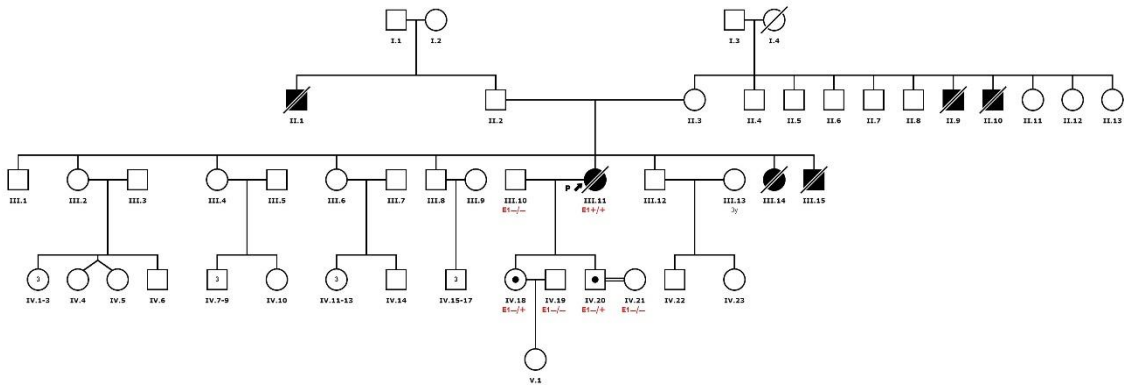
Familia 4



E1 EIF2AK4 (c.3344C>T(p.Pro1115Leu))

"+/+" = Homozygous, "-/+" = Heterozygous, "+/" = Hemizygous, "-/-" = Not found, "-" = Not found

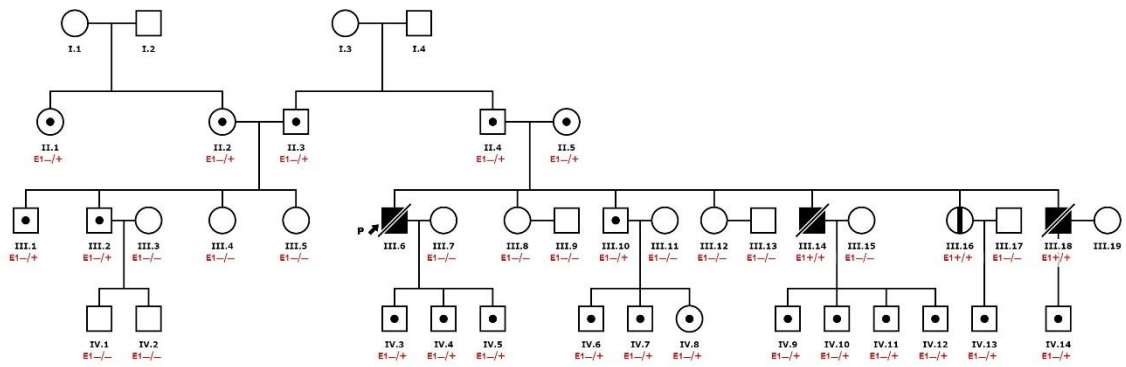
Familia 5



E1 EIF2AK4 (c.3344C>T(p.Pro1115Leu))

"+/+" = Homozygous, "-/+" = Heterozygous, "+/" = Hemizygous, "-/-" = Not found, "-" = Not found

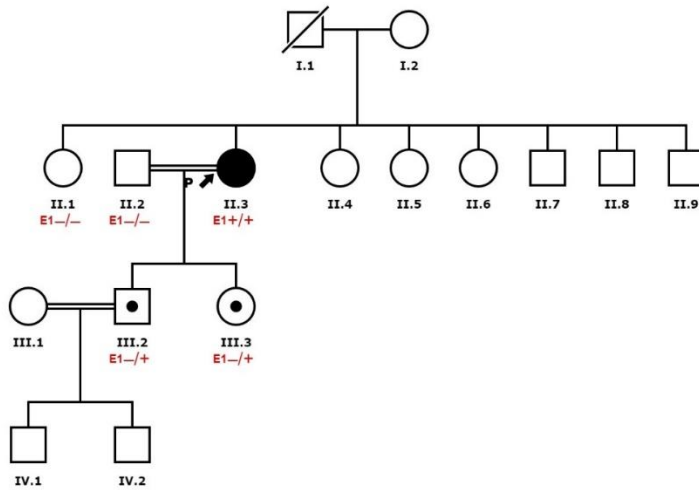
Familia 6



E1 EIF2AK4 (c.3344C>T(p.Pro1115Leu))

"+/+" = Homozygous, "-/+" = Heterozygous, "+-" = Hemizygous, "-/-" = Not found, "-" = Not found

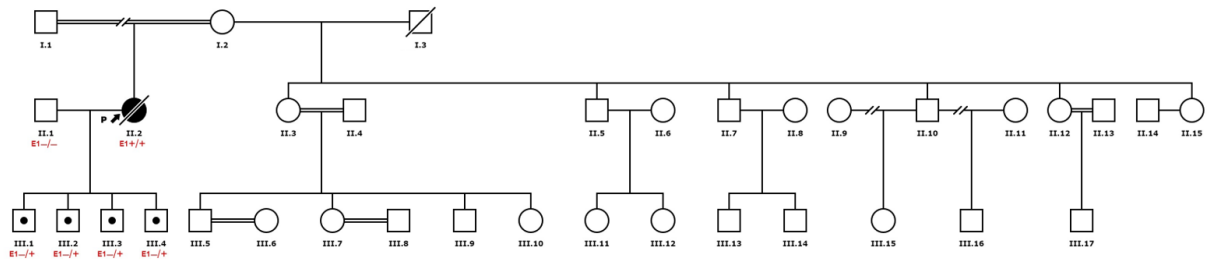
Familia 7



E1 EIF2AK4 (c.3344C>T(p.Pro1115Leu))

"+/+" = Homozygous, "-/+" = Heterozygous, "+-" = Hemizygous, "-/-" = Not found, "-" = Not found

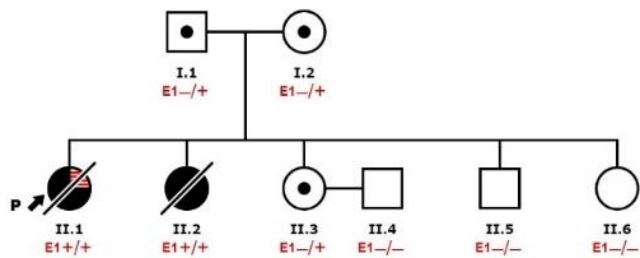
Familia 8



E1 EIF2AK4 (c.3344C>T(p.Pro1115Leu))

"+/+" = Homozygous, "-/+" = Heterozygous, "+/" = Hemizygous, "-/-" = Not found, "-" = Not found

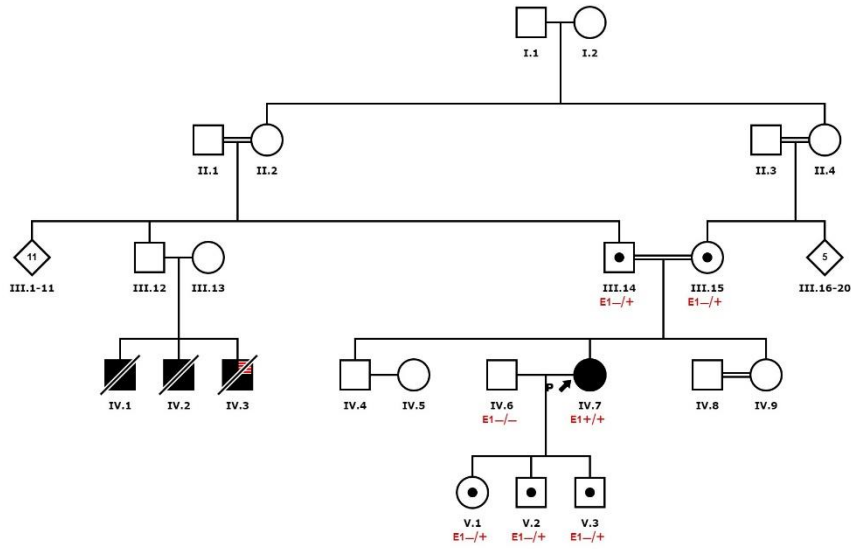
Familia 9



E1 EIF2AK4 (c.3344C>T(p.Pro1115Leu))

"+/+" = Homozygous, "-/+" = Heterozygous, "+/" = Hemizygous, "-/-" = Not found, "-" = Not found

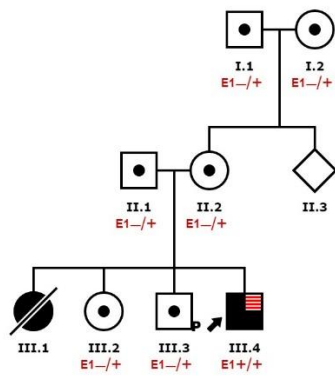
Familia 10



E1 EIF2AK4 (c.3344C>T(p.Pro1115Leu))

"+/" = Homozygous, "-/+" = Heterozygous, "+" = Hemizygous, "-/-" = Not found, "-" = Not found

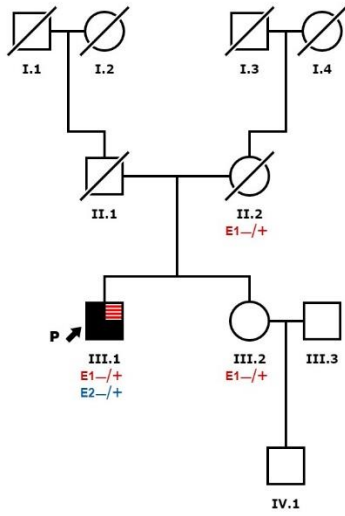
Familia 12



E1 EIF2AK4 (c.3344C>T(p.Pro1115Leu))

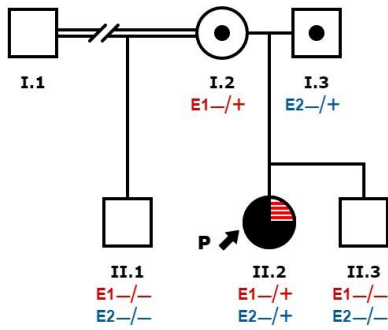
"+/" = Homozygous, "-/+" = Heterozygous, "+" = Hemizygous, "-/-" = Not found, "-" = Not found

Familia 14



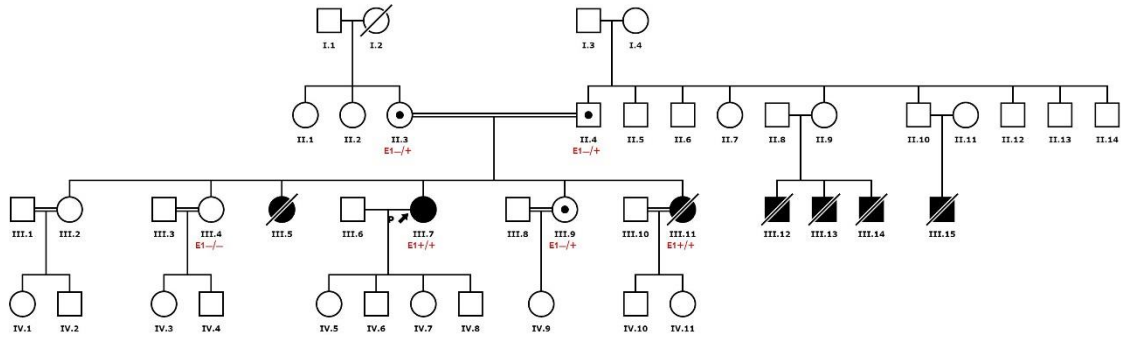
- E1** EIF2AK4 (c.2965C>T (p. Arg989Trp))
 "+/+" = Homozygous, "-/+" = Heterozygous, "+-" = Hemizygous, "-/-" = Not found, "-" = Not found
- E2** EIF2AK4 (c.3406C>T;p.R1136*)
 "+/+" = Homozygous, "-/+" = Heterozygous, "+-" = Hemizygous, "-/-" = Not found, "-" = Not found

Familia 15



- E1** EIF2AK4 (p.Arg585Ter)
 "+/+" = Homozygous, "-/+" = Heterozygous, "+-" = Hemizygous, "-/-" = Not found, "-" = Not found
- E2** EIF2AK4 (p.(Lys997GlnfsTer2))
 "+/+" = Homozygous, "-/+" = Heterozygous, "+-" = Hemizygous, "-/-" = Not found, "-" = Not found

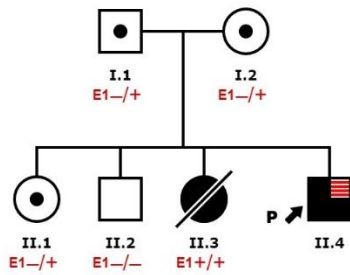
Familia 17



E1 EIF2AK4 (c.3344C>T(p.Pro1115Leu))

+/+ = Homozygous, -/+ = Heterozygous, + = Hemizygous, -/- = Not found, - = Not found

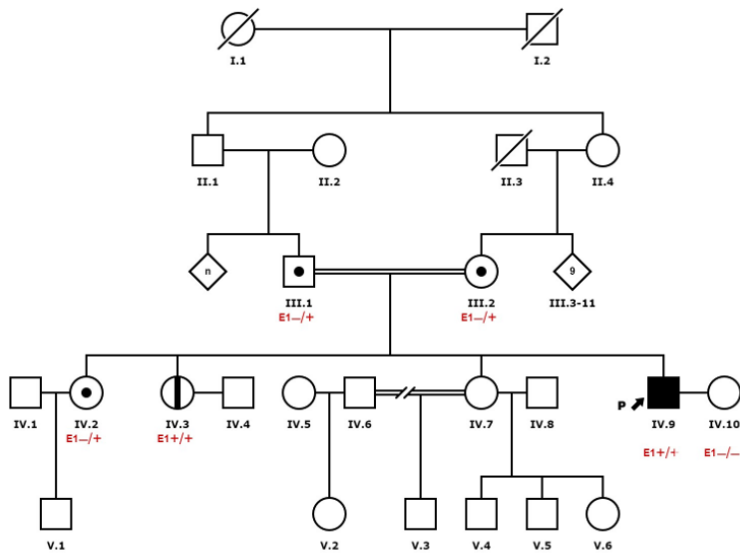
Familia 19



E1 EIF2AK4 (c.3344C>T(p.Pro1115Leu))

+/+ = Homozygous, -/+ = Heterozygous, + = Hemizygous, -/- = Not found, - = Not found

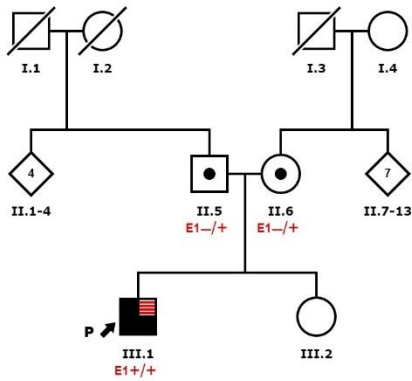
Familia 23



E1 EIF2AK4 (c.3344C>T(p.Pro1115Leu))

"+/+" = Homozygous, "-/+ " = Heterozygous, "+" = Hemizygous, "-/-" = Not found, "-" = Not found

Familia 24



E1 EIF2AK4 (p.(Arg585Gln))

"+/+" = Homozygous, "-/+ " = Heterozygous, "+" = Hemizygous, "-/-" = Not found, "-" = Not found

Anexo 4. Propuesta de consejo genético en pacientes con EVOP

La EVOP hereditaria presenta una herencia autosómica recesiva con penetrancia completa. Este patrón de herencia se relaciona con la consanguineidad, haciendo más compleja la elaboración de los árboles familiares. En la actualidad solo existe un gen asociado al desarrollo de la EVOP, el gen EIF2AK4. Por lo tanto, la presencia de una mutación bialélica en el gen EIF2AK4 se considera diagnóstica de la enfermedad.

Se recomienda la creación de unidades especializadas para el diagnóstico y tratamiento de la EVOP hereditaria. El manejo de la EVOP requiere un enfoque multidisciplinar que incluya los servicios de cardiología, neumología, genética, reumatología, anatomía patológica y unidad de trasplante pulmonar.

ÁRBOL FAMILIAR.

Se recomienda la realización de un árbol genealógico que incluya al menos 3 generaciones en todos los pacientes con sospecha de EVOP. Es importante 1) identificar al sujeto índice o probando; 2) anotar las fechas de nacimiento; 3) preguntar activamente por la existencia de consanguineidad y el origen geográfico de la familia, características asociadas al patrón de herencia autosómico recesivo; 4) conocer la causa y edad de los familiares fallecidos, así como síntomas que puedan sugerir EVOP, como familiares que presentasen disnea intensa y rápidamente progresiva, síntomas de insuficiencia cardiaca derecha, requirieran oxigenoterapia, o incluso hayan recibido un trasplante pulmonar. Debido a la herencia autosómica recesiva, es frecuente que los familiares afectados sean de la misma generación, sin afectación de los progenitores.

ESTUDIO GENÉTICO

Se recomienda la realización de estudio genético que incluya el gen EIF2AK4 en todos los pacientes con diagnóstico de HAP, ya que con frecuencia los pacientes con EVOP son inicialmente diagnosticados de HAP idiopático o familiar. Aunque el paciente presente una disminución severa de la DLCO que sugiera EVOP, es recomendable el estudio de todos los genes asociados a la HAP, ya que otros genes como el TBX4 presentan fenotipos con disminución de la DLCO. Existen diferentes métodos para su realización, recomendando la realización de secuenciación masiva o un estudio del genoma completo que permita estudiar todos los genes asociados a la HAP.

Una vez diagnosticado el caso índice de EVOP hereditario se recomienda el cribaje de familiares mayores de 18 años o antes en caso de síntomas compatibles con EVOP. En caso de debut a edad pediátrica se recomienda adelantar el estudio de sus familiares a la edad de inicio de los síntomas del familiar afecto más joven. El cribado de familiares puede realizarse mediante una técnica de Sanger, ya que solo será necesario el estudio del gen EIF2AK4.

Interpretación del resultado

a) Estudio del probando.

La presencia de una mutación bialélica en el probando confirmará el diagnóstico de EVOP en el probando. No obstante, la ausencia de mutación no descarta EVOP, ya que puede tratarse de una EVOP idiopática o asociada a factores no identificados.

En caso de resultado positivo (mutación bialélica), se recomienda el estudio del gen EIF2AK4 en familiares de primer grado, y en caso de consanguineidad se debe valorar ampliar el estudio a familiares de segundo y tercer grado.

Además, debemos informar del riesgo de transmisión a su descendencia, con especial énfasis en parejas consanguíneas. En el caso de una pareja sin mutación en el gen EIF2AK4 ningún descendiente padecerá la enfermedad, pero todos serán portadores de un alelo mutado, por lo que pueden transmitirlo a su futura descendencia. Y en el caso de una pareja portadora de la mutación en un solo alelo, el riesgo de EVOP en la descendencia es del 50%, siendo el otro 50% portadores de la mutación. Una vez explicado este riesgo, debemos informar de las técnicas de diagnóstico prenatal como la selección de embriones, u otras opciones como la adopción.

b) Estudio de familiares.

La ausencia de mutación en el gen EIF2AK4 permite descartar la enfermedad y su transmisión por lo que podrían ser dados de alta.

Los familiares portadores de un alelo mutado no desarrollaran EVOP, y por tanto no requieren más pruebas complementarias. No obstante, deben conocer la posibilidad de transmisión del gen mutado a su descendencia y por tanto se recomienda el estudio de su conyugue y descendencia.

Por último, aquellos que presenten una mutación bialélica en el gen EIF2AK4 requieren una valoración cardiológica y neumológica completa que incluya: exploración física, ECG, ecocardiograma, pruebas de función respiratoria que incluyan DLCO, proBNP y T6MM o PECP de forma anual o en caso de desarrollo de síntomas. Ante la evidencia de alteraciones en estas pruebas se planteará la realización de CCD para confirmar o descartar el desarrollo de HAP. Si se descarta la presencia de HAP en el momento de la valoración, se recomienda una reevaluación completa anual para realizar un diagnóstico precoz.

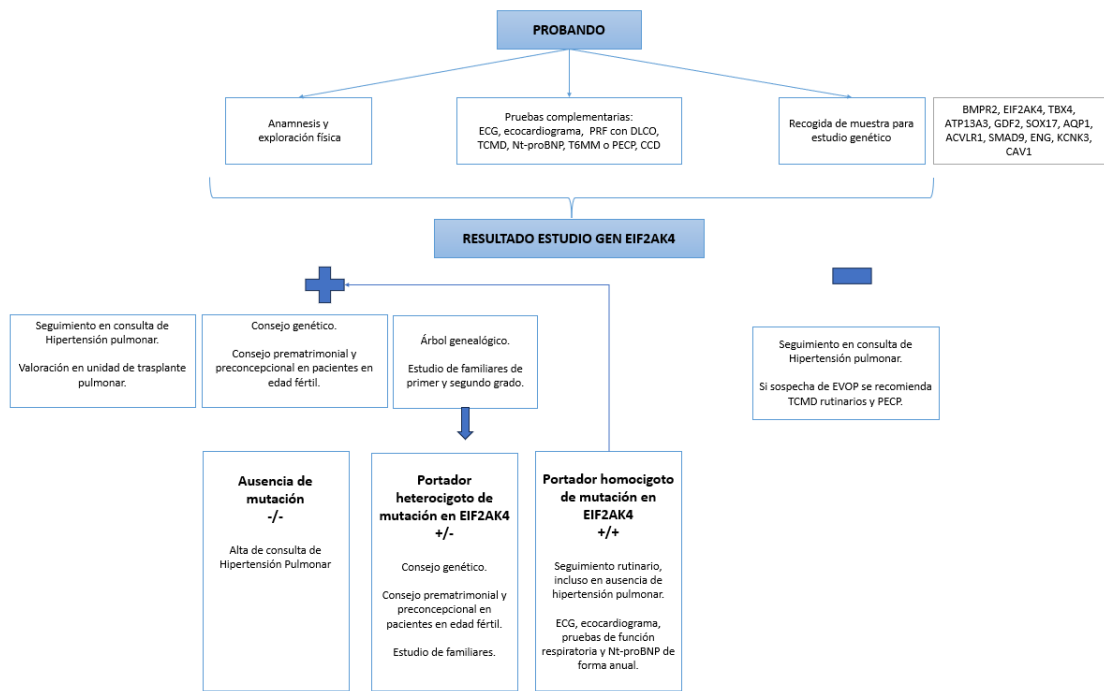


Figura. Algoritmo para el consejo genético de pacientes con EVOP y sus familiares

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

La EVOP es una enfermedad grave que se desarrolla con frecuencia a edades tempranas. Se asocia a una elevada mortalidad por lo que requiere un seguimiento estrecho y en muchos casos trasplante pulmonar.

Existen casos hereditarios asociados a una mutación en el gen EIF2AK4. Para padecer la enfermedad es necesaria la presencia de mutación en los dos alelos del gen que heredamos de cada uno de nuestros progenitores. Por ello, el estudio genético puede permitir el diagnóstico incluso antes de presentar síntomas, facilitando el seguimiento y tratamiento de la enfermedad. La presencia un solo alelo mutado no ha demostrado asociarse al desarrollo de alteraciones clínicas. La ausencia de alelos mutados no descarta la enfermedad, pudiendo tratarse de un caso no hereditario, y por tanto sin riesgo de desarrollo en la descendencia. En caso de presentar uno o dos alelos mutados y presentar deseo reproductivo, existe riesgo de transmitir la enfermedad a la descendencia, el cual es mayor en caso de consanguinidad entre los progenitores. Es por ello que se recomienda el estudio genético en la pareja de la persona afecta. Actualmente existen técnicas que permiten disminuir el riesgo de transmitir el gen mutado a la descendencia.