

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Manejo de la hipertensión arterial pulmonar: estratificación
pronóstica y opciones terapéuticas**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Carlos Andrés Quezada Loaiza

Directores

Victoria Villena Garrido
María Pilar Escribano Subías
Gregorio Castellano Tortajada

Madrid
Ed. electrónica 2019

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS MÉDICAS



**MANEJO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR:
ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA Y OPCIONES TERAPÉUTICAS**

TESIS PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR PRESENTADA POR:

Carlos Andrés Quezada Loaiza.

DIRECTORES

Prof. Victoria Villena. MD, PhD.

Prof. María Pilar Escribano Subías, MD, PhD

Prof. Gregorio Castellano Tortajada, MD, PhD.

Madrid, enero 2,019

Agradecimientos:

Primero a Dios, sin Él nada es posible.

A mi esposa Jimena y a mis hijos, Juan Ignacio y María, por ser el motivo y la razón de cada día, por las palabras de fe y aliento, aún me cuesta creer lo afortunado que soy por tenerlos en mi vida.

A mis padres, por tanto amor y por enseñarme a luchar cada día.

A Pilar, por su cariño, paciencia y dedicación. Ha sido sin duda, su incansable trabajo, guía y liderazgo un ejemplo de vida para todos los que hemos tenido el privilegio de trabajar y aprender de ella.

Y finalmente, a ellos, los que todos los días van a tu consulta, ponen su confianza y su vida en tus manos y esperan que hayas estudiado más que nadie, que les dediques el tiempo, que te preocupes y que te identifiques con ellos. A mis queridos pacientes.

INDICE DE CONTENIDO

1. RESUMEN:	6
2. ABSTRACT:	9
3. ABREVIATURA Y SIGLAS:	11
4. INTRODUCCION:	14
4.1. Definición.	15
4.2. Clasificación clínica (1):	16
4.3. Fisiopatología.	21
4.4. Diagnostico (1)	24
4.5. Estratificación pronostica:	32
4.6. Prueba de esfuerzo cardiopulmonar.	33
4.7. Tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar:	42
5. HIPOTESIS Y OBJETIVOS:	63
6. METODOLOGIA EN COMUN.	66
7. MATERIAL, METODOS Y RESULTADOS. PUBLICACIONES	69
8. DISCUSION	70
9. CONCLUSIONES:	93
10. LINEAS DE TRABAJO FUTURO:	96
11. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:	101
12. ANEXOS:	117
Anexo 1: Aprobación del CEIC y Consentimiento informado.	118

INDICE DE TABLAS:

Tabla No.1: Definición hemodinámica de hipertensión pulmonar. (pág. 15)

Tabla No. 2: Clasificación clínica de la hipertensión pulmonar. (pág. 16)

Tabla No 3: Fármacos y tóxicos relacionados con el desarrollo de hipertensión arterial pulmonar. (pág. 18)

Tabla No. 4: Probabilidad ecocardiográfica de diagnóstico de hipertensión pulmonar. (pág. 27)

Tabla No.5: Parámetros valorados en la prueba de esfuerzo cardiopulmonar. (pág. 34)

Tabla No. 6: Ensayos clínicos aleatorizados de 12 a 24 semanas de duración con los fármacos aprobados para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (pág. 57).

Tabla No. 7: Ensayos clínicos aleatorizados controlados e impulsados por eventos de morbimortalidad. (pág. 60)

INDICE DE FIGURAS:

Figura No. 1: Adaptación del ventrículo derecho a la sobrecarga de presión.

(pág. 23)

Figura No. 2: Datos ecocardiográficos de disfunción ventricular derecha. (pág.

24)

Figura No. 3: Algoritmo diagnóstico de la hipertensión pulmonar. (pág. 31)

Figura No. 4: Estratificación pronóstica de la hipertensión arterial pulmonar

ESC/ERS. (pág. 32)

Figura No. 5: Score REVEAL para la estratificación del riesgo en HAP. (pág.

33)

Figura No. 6: Fisiopatología del comportamiento al ejercicio en la hipertensión arterial pulmonar. (pág. 37)

Figura No. 7: Prueba de esfuerzo cardiopulmonar realizada a una paciente de 28 años con hipertensión arterial pulmonar severa. (pág. 38)

Figura no. 8: Parámetros ergoespirométricos del cortocircuito derecha a izquierda. (pág. 40)

Figura No. 9: Vías terapéuticas de la hipertensión arterial pulmonar. (pág. 46)

Figura No. 10: Cirugía del trasplante pulmonar. (pág. 51)

Figura No. 11: Septostomía auricular. (pág. 53)

Figura No. 12: ECMO. (pág. 55)

Figura No. 13: Algoritmo terapéutico de la hipertensión arterial pulmonar. (pág. 62)

1. RESUMEN:

Los datos de los estudios que conforman esta tesis doctoral representan la cohorte de pacientes de un centro de referencia nacional en el manejo de pacientes con HAP, con el mayor tiempo de seguimiento en España descritos hasta la fecha. Refleja la evolución en la epidemiología y el tratamiento de la HAP durante un periodo de 30 años que incluye una cohorte consecutiva de pacientes con HAP desde 1984 hasta diciembre de 2014. Los resultados confirman la necesidad de un seguimiento apoyado en la valoración multifactorial periódica de la enfermedad y la implementación del arsenal terapéutico para mejorar la supervivencia. El programa de trasplante pulmonar de nuestra institución muestra un porcentaje mayor de pacientes con HAP (18%) que en la mayoría de las series publicadas, los puntos más destacables y característicos son: la administración sistemática de análogos de prostaciclina a los pacientes antes de trasplante, el desarrollo de estrategias de puente al trasplante para pacientes críticos (ECMO utilizado en el 9% de todos los trasplantes realizados y en el 38% de los casos urgentes y septotomía auricular en el 9,7% de los pacientes)

La evaluación no invasiva mediante la prueba de esfuerzo cardiopulmonar y la combinación de NTproBNP del del riesgo es el primero en una cohorte española, con un seguimiento más largo que la mayoría de las investigaciones previas. Los principales hallazgos son: 1) el NT-proBNP demostró ser un mejor predictor de la supervivencia de 2 o 4 años que las variables relacionadas con ejercicio, 2) La combinación de NT-proBNP < 914 pg / ml y PETCO₂ @ AT ≥ 30 mm Hg tuvieron pronóstico valor durante el período de 4 años.

2. ABSTRACT:

The data from the studies that make up this doctoral thesis represent the cohort of patients from a national reference center in the management of patients with PAH, with the longest follow-up time in Spain described to date. It reflects the evolution in the epidemiology and treatment of PAH over a 30-year period that includes a consecutive cohort of patients with PAH from 1984 to December 2014. The results confirm the need for follow-up supported by periodic multifactorial assessment of the disease and the implementation of the therapeutic arsenal to improve survival. The lung transplantation program of our institution shows a higher percentage of patients with PAH (18%) than in most of the published series, the most outstanding and characteristic points are: the systematic administration of prostacyclin analogues to patients before transplantation, the development of bridge-to transplantation strategies for critical patients (ECMO used in 9% of all transplants performed and in 38% of emergency cases and atrial septotomy in 9.7% of patients).

Non-invasive evaluation using cardiopulmonary exercise testing and NTproBNP's combination of risk is the first in a Spanish cohort, with longer follow-up than most previous investigations. The main findings are : 1) NT-proBNP proved to be a better predictor of 2 or 4 year survival than exercise-related variables, 2) The combination of NT-proBNP < 914 pg / ml and PETCO₂ @ AT ≥ 30 mm Hg had prognostic value over the 4-year period.

3. ABREVIATURA Y SIGLAS:

- ARE: Antagonistas de los receptores de la endotelina.
- cGMP: Monofosfato de guanosina cíclico.
- CSUR: Centro Sanitario Unidad de Referencia.
- ECG: Electrocardiograma.
- ECMO V-A: Extracorporeal membrane oxygenation veno-arterial.
- ECMO V-V: Extracorporeal membrane oxygenation veno-venosa.
- ECMO: Extracorporeal membrane oxygenation.
- EqCO₂: Equivalente de CO₂.
- ERN: European Reference Network (Red Europea de Referencia).
- FiO₂: Fracción inspirada de oxígeno.
- GC: Gasto cardiaco.
- HAP: Hipertensión arterial pulmonar.
- HP: Hipertensión pulmonar.
- HPTEC: Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.
- IPDE5: Inhibidores de la 5 fosfodiesterasa.
- ON: Óxido nítrico.
- PAD: Presión Aurícula derecha.
- PaO₂: Presión arterial de oxígeno.
- PAPm: Presión media en arteria pulmonar.
- PAPs: Presión sistólica en arteria pulmonar.
- PCP: Presión capilar pulmonar.
- PECP: Prueba de esfuerzo cardiopulmonar.
- PEEP: Presión positiva al final de la espiración.
- PETCO₂: End Tidal Pressure of CO₂.

- REHAP: Registro Español de Hipertensión Arterial Pulmonar.
- RVP: Resistencias vasculares pulmonares.
- sGC: Estimulador de guanilato ciclasa
- T6M: Test de la marcha de 6 minutos.
- TAC: Tomografía axial computarizada.
- V/Q: Relación ventilación perfusión pulmonar.
- VD: Ventrículo derecho.
- VI: Ventrículo izquierdo.
- VO₂: Consumo de oxígeno.
- WHO: World Health Organization.
- NYHA: New York Heart Association

4. INTRODUCCION:

4.1. Definición.

La hipertensión pulmonar se define como un aumento en la presión arterial pulmonar (PAP) media > 25 mmHg en reposo calculada por el cateterismo cardiaco derecho (CCD). Se define hipertensión pulmonar precapilar cuando la presión de enclavamiento pulmonar (PCP) es < 15mmHg y postcapilar cuando ésta es >15mmHg. La reciente reevaluación de los datos disponibles ha objetivado que la PAP media normal en reposo es 14 ± 3 mmHg, con un límite máximo normal de aproximadamente 20 mmHg. (1). En el *6th World Symposium on Pulmonary Hypertension* realizado en Niza en el año 2018 (2) se ha actualizado la definición hemodinámica de HP y de HAP.

En la tabla 1 se presenta la nueva definición hemodinámica de hipertensión pulmonar.

Tabla No. 1: Definición hemodinámica de hipertensión pulmonar. 6th World Symposium on pulmonary hypertension. Niza 2,018.

Definición	Características	Grupo Clínicos #
Hipertensión pulmonar precapilar.	mPAP >20 mmHg PCP ≤15 mmHg PVR ≥3 UW	1,3,4 y 5
Hipertensión pulmonar poscapilar aislada (IpcPH)	mPAP >20 mmHg PCP >15 mmHg PVR <3 UW	2 y 5
Hipertensión pulmonar combinada pre y post capilar (CpcPH)	mPAP >20 mmHg PCP >15 mmHg PVR ≥3 UW	2 y 5

mPAP: 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 (1):

La hipertensión pulmonar (HP) puede presentarse en distintos procesos clínicos que se agrupan en 5 grupos: Grupo 1: Hipertensión arterial pulmonar (HAP); grupo 2: HP asociada a enfermedad cardiaca izquierda (HPCI); grupo 3: HP asociada a enfermedad respiratoria y/o a hipoxemia; grupo 4: Hipertensión pulmonar secundaria a obstrucción de arterias pulmonares y grupo 5: HP por mecanismos poco claros o multifactoriales. Esta clasificación se basa en datos clínicos, habiéndose agrupado los procesos y enfermedades en diferentes grupos, que comparten mecanismos fisiopatológicos, presentación clínica y opciones terapéuticas ha sido actualizada en el *6th World Symposium on Pulmonary Hypertension* (2). En la tabla No. 2 se presenta la clasificación clínica de la hipertensión pulmonar.

Tabla No. 2: Clasificación clínica de la hipertensión pulmonar. 6th World Symposium on pulmonary hypertension. Niza 2018.

1 Hipertensión arterial pulmonar

- 1.1 Hipertensión arterial pulmonar idiopática
- 1.2 Hipertensión arterial pulmonar heredable
- 1.3 Hipertensión arterial pulmonar asociado a fármacos y tóxicos
- 1.4 Hipertensión arterial pulmonar asociada a
 - 1.4.1 Enfermedad de tejido conectivo
 - 1.4.2 Infección por VIH
 - 1.4.3 Hipertensión Portal
 - 1.4.4 Cardiopatías congénitas
 - 1.4.5 Esquistosomiasis
- 1.5 Respondedores a largo plazo a calcio antagonistas
- 1.6 HAP con características manifiestas de compromiso venoso/capilar (EVOP)
- 1.7 Síndrome de Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido.

2 Hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatía izquierda

- 2.1 Hipertensión pulmonar secundario a insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada.
- 2.2 Hipertensión pulmonar secundaria a insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida.

2.3 Cardiopatía valvular.

2.4 Afecciones cardiovasculares congénitas/adquiridas que conducen a la hipertensión pulmonar poscapilar

3 Hipertensión pulmonar secundaria a enfermedades respiratorias/hipoxia crónica.

3.1 Trastornos obstructivos

3.2 Trastornos restrictivos

3.3 Otras enfermedades respiratorias con patrón mixto obstrucción/restricción.

3.4 Hipoxia sin enfermedad pulmonar.

3.5 Trastornos del desarrollo pulmonar

4 Hipertensión pulmonar secundaria a obstrucción de arterias pulmonares

4.1 Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

4.2 Otras obstrucciones de arterias pulmonares

5 Hipertensión pulmonar de mecanismo desconocido o multifactorial .

5.1 Enfermedades hematológicas

5.2 Enfermedades sistémicas y metabólicas.

5.3 Otras

5.4 Cardiopatía congénita compleja

Los aspectos mas destacables en el grupo **1 son:**

HAP heredable,

Se han identificado mutaciones genéticas específicas en casos esporádicos sin antecedentes familiares (3). Dentro de las formas heredables de la HAP se encuentran la HAP idiopática esporádica (HAPI) con mutaciones de línea germinal y casos clínicos con antecedentes familiares con o sin mutaciones identificadas. Actualmente el 80% de los pacientes con HAP con varios miembros afectados en una familia presentan alteraciones genéticas en el gen del BMPR2 . Además el 5% presentan mutaciones en otros genes que también incluidos en el factor de crecimiento tumoral Beta (TGF β): activin –like receptor Kinase-1 (ALK₁) , endoglin (ENG) y otros. Aproximadamente en un 20% de las familias no se consigue detectar las alteraciones genéticas responsables.

Recientemente se han identificado 2 nuevas alteraciones genéticas, una mutación en la caveolina-1 (CAV1) que codifica una proteína de membrana de caveolas, abundante en las células endoteliales del pulmón, y KCNK3, un gen que codifica la super familia de canales de potasio K miembro-3. La identificación de estos nuevos genes no íntimamente relacionados con la

señalización TGF β puede proporcionar nuevos conocimientos sobre la patogenia de la HAP.

La HAP asociada a drogas y toxinas.

Un buen número de drogas y toxinas han sido identificado como factores de riesgo para el desarrollo de la HAP (1,4,5). Los factores de riesgo se han clasificado de acuerdo con la evidencia disponible en definitivos y posibles (tabla 3).

Tabla No. 3: Fármacos y tóxicos relacionados con el desarrollo de hipertensión pulmonar.

Definitivas	Posibles
Aminorex	Cocaína
Fenfluramine	Phenylpropanolamina
Dexfenfluramine	L-tryptophan
Benfluorex	St John's wort
Metamfetaminas	Amfetaminas
Dasatinib	Interferon- α and - β
Aceite toxico de Colza	Agentes alquilantes
Bosutinib	
Agentes antivirales de acción directa contra el virus de la hepatitis C Leflunomida	
Indirubina (hierba china Qing-Dai)	

La HAP asociada a otras enfermedades incluye enfermedades que pueden tener una presentación clínica similar a la IPAH, con resultados histológicos idénticos, incluyendo el desarrollo de lesiones plexiformes. Estas formas representan, aproximadamente, a la mitad de los pacientes con HAP tratados en centros especializados. (4,5)

La hipertensión pulmonar asociada a enfermedades del tejido conectivo.

La prevalencia de la HAP es conocida en la esclerodermia y oscila entre el 7-12% según las distintas series. El pronóstico es peor en los pacientes con esclerodermia. Estudios recientes describen una mejoría del pronóstico de la

enfermedad con el diagnóstico y el tratamiento precoz, conseguidos con la aplicación del protocolo de screening sistemáticos en los pacientes con esclerodermia. Así mismo, se ha observado que los pacientes con esclerodermia y presiones pulmonares medias (PAPm) entre 21 y 24 mm Hg requieren un seguimiento estrecho por el alto riesgo de desarrollar HAP (PAPm > 25 mm Hg) en los 3 años siguientes.

La HAP asociada a hipertensión portal.

En estudios hemodinámicos se ha objetivado HAP en 2-6% de los pacientes con hipertensión portal, comúnmente llamada hipertensión portopulmonar (HPoPU).

El riesgo de desarrollar HPoPU es independiente de la severidad de la enfermedad hepática. El pronóstico a largo plazo depende por igual de la severidad de la cirrosis y de la función cardíaca.

HAP asociada a Cardiopatías Congénitas (6)

Se estima que el 10% de los adultos con cardiopatías congénitas (CC) también tienen HAP, y su presencia es uno de los principales determinantes del pronóstico y de la calidad de vida de estos pacientes.

Dado el desarrollo de la cirugía cardíaca en el mundo el nº de pacientes con síndrome de Eisenmenger en CC simples ira disminuyendo gradualmente, y será sustituido por pacientes con HAP tras la reparación de la CC y pacientes con CC complejas. Los pacientes con HAP asociadas a CC con shunt izquierda-derecha suponen un dilema de manejo terapéutico, el cierre del shunt puede determinar la curación del paciente o la transformación en un grupo de peor pronóstico si la HAP severa persiste tras la reparación. Se recomienda que esta evaluación multifactorial (se deben considerar factores clínicos y hemodinámicos de forma integrada) se realice en centros expertos en el manejo de pacientes con HAP y CC.

La enfermedad veno-oclusiva pulmonar (EVOP) (7–10)

Es una forma poco común de hipertensión arterial pulmonar cuya incidencia es desconocida, en parte debido a su infradiagnóstico y clasificación errónea como Hipertensión arterial pulmonar idiopática (HAPI).

Se caracteriza por una disminución marcada de la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) y un patrón radiológico típico, afecta con mayor frecuencia al sexo masculino y presenta un curso más agresivo que la HAPI (1). Se han descrito múltiples causas relacionadas con su desarrollo, entre otras causas genéticas, habiéndose descrito recientemente la mutación en homocigosis del gen EIF2AK4 como causa de EVOP, que parece estar presente en el 25% de las formas esporádicas y en el 100% de las formas familiares, mostrando un patrón de herencia autosómica recesiva y elevada penetrancia (1).

Nuestro grupo ha descrito una mutación fundadora en EIF2AK4 (c.3344C>T(p.P1115L) en homocigosis en 18 pacientes de etnia gitana pertenecientes a 10 familias con elevada consanguineidad y varios miembros afectados (7). Todos los pacientes desarrollaron la enfermedad en la edad adulta joven, presentando la mayoría de ellos formas rápidamente progresivas, con un desenlace fatal (exitus o trasplante bipulmonar) en el primer año tras el diagnóstico.

Si bien el perfil clínico al diagnóstico fue variable, todos los pacientes presentaban un rasgo común: una DLCO severamente disminuida.

El grupo 2, HP causada por cardiopatía izquierda, y **el grupo 3**, HP causada por enfermedades pulmonares e hipoxemia, no ha sufrido cambios considerables. (1)

El grupo 4, De particular interés es la Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica ya que es un tipo de HP potencialmente curable (1,3,10).

Grupo 5 (1), HP con mecanismos poco claros o multifactoriales, comprende una serie heterogénea de enfermedades con mecanismos patogénicos

inciertos que resultan en HP, incluidos desórdenes hematológicos, sistémicos, metabólicos y otros raros.

4.3. Fisiopatología.

Los mecanismos fisiopatológicos de la HAP implican una serie de modificaciones vasculares que producen un aumento de la RVP y que incluyen: la vasoconstricción, la proliferación del músculo liso, la inflamación, la apoptosis endotelial, la proliferación endotelial resistente a la apoptosis, la fibrosis, la trombosis *in situ* y, finalmente, lesiones plexiformes, que son una proliferación de células endoteliales que parecen tener un origen monoclonal.

En estas lesiones se detectan marcadores de angiogénesis, como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y el factor de crecimiento transformante (11,12). El VEGF inicia la angiogénesis y acelera la reparación del revestimiento de las células endoteliales (13,14).

El endotelio vascular detecta variaciones del flujo de la luz vascular y genera estímulos que afectan al tono de las células del músculo liso. Si estos estímulos se mantienen en el tiempo, pueden llegar a originar la remodelación de dichas células (14). Todas estas modificaciones originan modificaciones de la RVP y, conforme ésta aumenta, se pueden distinguir las distintas fases de la enfermedad: etapa preclínica, sintomática/estable y progresiva/declinante (15).

Existen numerosas evidencias que sugieren una relación entre los mecanismos inflamatorios e inmunes en la etiopatogenia de la HAP (14,15). Esta hipótesis inflamatoria se apoya en la identificación de infiltrados inflamatorios en las

lesiones plexiformes, compuestos por macrófagos, linfocitos T y B perivasculares. Un importante porcentaje de pacientes con HAP presenta niveles elevados de anticuerpos antinucleares, de citocinas proinflamatorias y una mayor expresión pulmonar del factor de crecimiento plaquetario y de la proteína 1- α de macrófagos. Esto demuestra la existencia de componentes de autoinmunidad, también conocida como inflamación activa (16).

Tanto macrófagos como linfocitos pueden ser, asimismo, el origen de una fuente importante de citocinas, quimiocinas y factores del crecimiento, que podrían hacer diana en las células endoteliales y contribuir al remodelado de la pared vascular (17). La citocina proinflamatoria IL-6 contribuye al mecanismo que conduce a la proliferación de las células vasculares. Las arterias pulmonares muestran elevadas concentraciones de IL-6, pudiéndose utilizar como marcadores de pronóstico. Estos datos relacionan dicha citocina con un posible papel como mediador de la respuesta inmune sistémica e inflamatoria, adquiriendo un importante papel en la fisiopatología de la HAP (13).

Además de los hallazgos anteriores, se han encontrado niveles significativamente elevados de numerosos marcadores inflamatorios (factor de vonWillebrand, P-selectina, CD25, etc.) en pacientes con HAP grave frente a controles (18). Otro de los cambios detectados en pacientes con HAP ha sido la alteración de la coagulación debida a la disfunción endotelial, a alteraciones en la cascada de la coagulación y/o a una función plaquetaria alterada. Las lesiones trombóticas son frecuentes, apareciendo en entre un 20% y un 56% de pacientes con HAP esporádica o hereditaria, y pudiendo encontrarse

también en cualquier tipo de HAP grave. En estos pacientes las actividades procoagulante y fibrinolítica del endotelio pulmonar están alteradas (19).

Conforme avanza la enfermedad, el ventrículo derecho sufre un remodelado desfavorable, con un cambio en su estructura y un deterioro de su función. Los pacientes están asintomáticos mientras el ventrículo derecho mantiene su función sistólica y se producen fenómenos de adaptación secundarios al incremento patológico de la postcarga. Así, en una primera fase el VD se hipertrofia y mantiene la función sistólica. Sin embargo, conforme la enfermedad progresa, el VD se dilata para mantener el gasto cardiaco (mecanismo de Frank-Starling), hasta que claudica (Figura No 1). Conforme la disfunción sistólica del VD progresa pueden aparecer signos de bajo gasto e insuficiencia cardiaca derecha descompensada. (Figura No. 2)

Figura No 1: Adaptación del Ventrículo Derecho a la sobrecarga de presión.

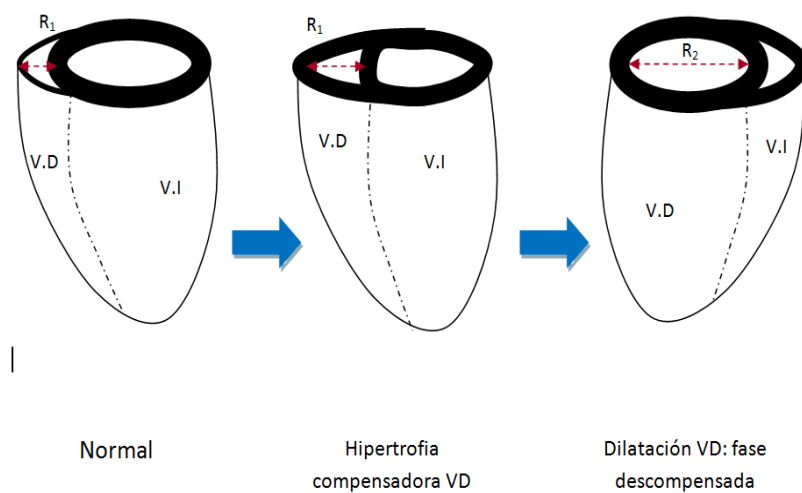
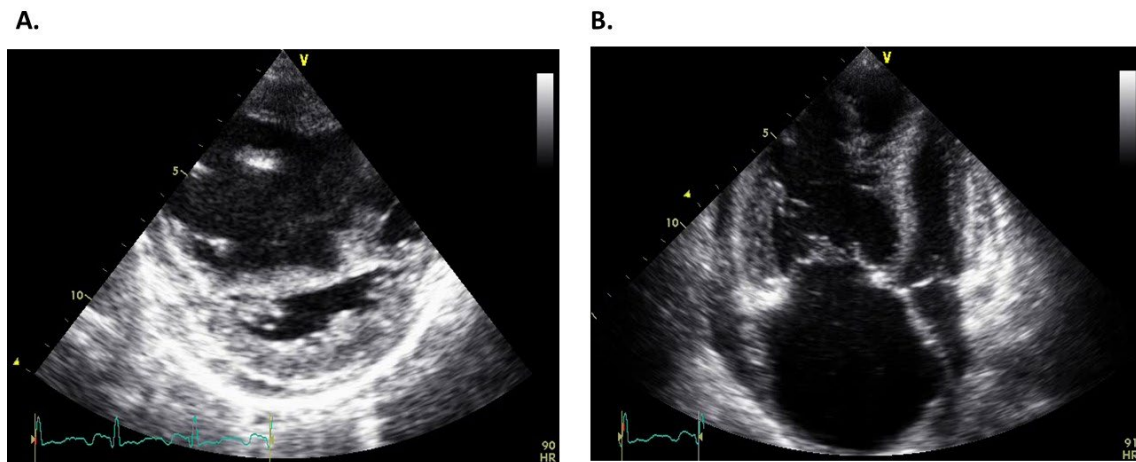


Figura No. 2: Datos ecocardiográficos de disfunción ventricular derecha.



(Panel A: Plano de eje paraesternal corto. Panel B: Plano de cuatro cámaras).

4.4. Diagnostico (1)

A diferencia de lo que ocurre en muchas otras entidades clínicas, en el diagnóstico de la HAP no existe una prueba diagnóstica única para identificarla de manera integral. Para hacerlo, debemos establecer siempre un proceso diagnóstico ordenado, proceso que se inicia con la sospecha clínica y evaluación inicial que incluyen la historia y examen físico, la radiografía del tórax, el electrocardiograma y el ecocardiograma estudios que sugieran o confirmen la existencia de HAP. A esto le siguen una serie de pruebas que permiten la adecuada caracterización (gammagrafía, imagen y laboratorio) y para el diagnóstico preciso de HAP y de HPTEC el cateterismo cardiaco derecho es fundamental.

Los síntomas de la HAP no son específicos, están relacionados con la disfunción progresiva del ventrículo derecho (VD) y en la etapa inicial solo se

manifiestan durante el esfuerzo. Disnea progresiva, fatiga, debilidad, angina y síncope son los más comunes. La presentación de la HAP puede estar modificada por síntomas atribuibles a las enfermedades causantes u otras enfermedades concurrentes.

Rx de tórax:

Entre los hallazgos radiológicos destaca la cardiomegalia a expensas de cavidades derechas que se muestra como un índice cardio-torácico aumentado, una aurícula derecha dilatada en la proyección PA o bien como una obliteración del espacio retro-esternal en la proyección lateral, que sugiere crecimiento del VD. El troco principal de la arteria pulmonar es prominente y las arterias pulmonares principales aparecen dilatadas en los hilios, con imagen de «poda» o atenuación de los vasos periféricos. Por otro lado, la radiografía del tórax es útil porque puede mostrar de inicio los datos característicos de enfermedades pulmonares frecuentemente asociadas con HP (grupo 3)

Electrocardiograma

Los hallazgos característicos incluyen la desviación del eje eléctrico a la derecha, la evidencia de dilatación/hipertrofia de cavidades derechas, las alteraciones del segmento ST-T sugestivas de sobrecarga sistólica del VD (strain) y el bloqueo de la rama derecha del haz de His de grado variable. El ensanchamiento del QRS y la prolongación del QTc son marcadores de severidad al igual que lo es una onda P en DII ≥ 0.25 mV (P pulmonale).

Pruebas de función pulmonar

Aunque la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO) puede ser normal en los pacientes con HAP, la mayoría tiene una DLCO disminuida y cuando se encuentra por debajo de 45% del valor teórico normal, se asocia con un pronóstico desfavorable. En los pacientes con esclerodermia, la aparición de HAP puede ir precedida por una disminución gradual de la DLCO, por lo que representa una buena prueba de escrutinio para HAP en esta población.

En cuanto a la gasometría arterial, la mayor parte de los pacientes con HAP muestra tendencia a la hiperventilación alveolar (PaCO_2 baja). La presión parcial de oxígeno (PaO_2) en reposo es normal o ligeramente baja como resultado del desequilibrio ventilación/perfusión existente.

Gammagrafía de V/Q

Su principal utilidad es en la identificación de hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) (grupo 4). Los defectos de perfusión en la HPTEC son habitualmente múltiples, lobares o segmentarios y periféricos. En los casos de HAP idiopática pueden existir defectos de perfusión, sin embargo, lo habitual es que sean pequeños, difusos y no segmentarios. En la enfermedad veno-oclusiva pulmonar pueden existir también defectos únicos y segmentarios.

TAC de Tórax

La principal utilidad es en el diagnóstico y clasificación de la HP debida a neumopatías crónicas (grupo 3). Del mismo modo es muy útil para detectar el involucro parenquimatoso pulmonar en la esclerodermia y en sarcoidosis y

también lo es en los casos de enfermedad veno-oclusiva pulmonar donde existen hallazgos característicos (edema intersticial, engrosamiento de septos o tabiques inter-lobulillares, derrame pleural).

Ecocardiograma

El ecocardiograma juega un papel fundamental en el proceso de detección o diagnóstico inicial. Así, por una parte, permite sospechar la existencia de la enfermedad mediante estimación no invasiva de la PSP, y por otra es la herramienta principal para establecer el diagnóstico etiológico, clave para dirigir un tratamiento específico. Sin embargo, no debemos olvidar que la confirmación diagnóstica de la HAP debe realizarse siempre mediante cateterismo cardiaco derecho.

En la tabla No. 4 se presenta la probabilidad ecocardiográfica de tener hipertensión pulmonar de acuerdo con las guías de práctica clínica de Hipertensión pulmonar de la ERS/ESC del 2015 (1) :

Tabla No 4: Probabilidad ecocardiográfica de diagnóstico de hipertensión pulmonar.

Probabilidad Baja	Velocidad de RT $\leq 2,8$ m/seg o no medible y sin signos indirectos ecocardiográficos.
Probabilidad Intermedia	Velocidad de RT $\leq 2,8$ m/seg o no medible, con presencia de signos indirectos ecocardiográficos. Velocidad de RT entre 2,9 y 3,4 m/seg, presencia de signos indirectos ecocardiográficos.
Probabilidad alta	Velocidad de RT 2,9 - 3,4 m/seg, presencia de signos indirectos de HP Velocidad de RT $\geq 3,4$ m/seg independientemente de signos indirectos ecocardiográficos

RT: regurgitación tricúspidea.

La ecocardiografía permite evaluar el tamaño, el grosor, la geometría y la función del VD, si bien tiene ciertas limitaciones por la particular configuración geométrica del ventrículo.

Los signos indirectos ecocardiográficos son la determinación por eco 2D y Doppler de los fenómenos adaptativos del VD a la sobrecarga crónica de presión (dilatación Y/o hipertrofia del VD, disfunción sistólica del VD, aplanamiento del septo interventricular, tiempo de aceleración del flujo de AP acortado, colapso mesosistólico del flujo en AP, aumento del TRIV por DTI, índice de rendimiento miocárdico (Tei) del VD > 0.4 , dilatación de la AD, dilatación de AP, gradiente telediastólico en el flujo de insuficiencia pulmonar aumentado, dilatación de la VCI (>21 mm), con pobre colapso inspiratorio).

La estimación de la PADm se realiza mediante la valoración de los datos morfológicos de dimensión y cambio de calibre con la respiración de la vena cava inferior. Las guías de las sociedades europea y americana de ecocardiografía recomiendan para unificar criterios que: una VCI < 2.1 cm que colapsa $> 50\%$ sugiere presión AD normal (rango 0-5 mmHg, recomendado estimar en 3 mmHg), una VCI < 2.1 cm que colapsa $< 50\%$ sugiere elevación de presión AD (rango 10-20 mmHg, recomendado estimarla en 15 mmHg). En casos indeterminados en los que no cumplen los anteriores criterios se recomienda estimarla en un rango 5-10 mmHg: 8 mmHg.

La estimación de las RVP se puede realizar mediante parámetros subrogados del gasto cardíaco y la presión pulmonar media. Así, la velocidad pico de la insuficiencia tricúspide se considera un parámetro de presión, y la integral de velocidad-tiempo en el tracto de salida del VD es una medición indirecta del

gasto cardiaco derecho. Se ha descrito que el ratio entre ambos parámetros > 0.02 , tiene gran sensibilidad y especificidad para detectar unas RVP >6 uW. Este parámetro cobra especial importancia en situaciones de alto gasto cardiaco (CIA, fístulas AV, anemia, hepatopatía), donde la elevación de la PAP se debe al alto gasto cardiaco y las RVP son normales.

Cateterismo cardiaco derecho

Dado que la definición de HP y HAP es una definición hemodinámica, el CCD juega un papel fundamental en el diagnóstico de estos pacientes, siendo el “patrón oro” para la confirmación o exclusión del diagnóstico de sospecha de HAP. Es además una herramienta imprescindible en el seguimiento de los enfermos con HAP.

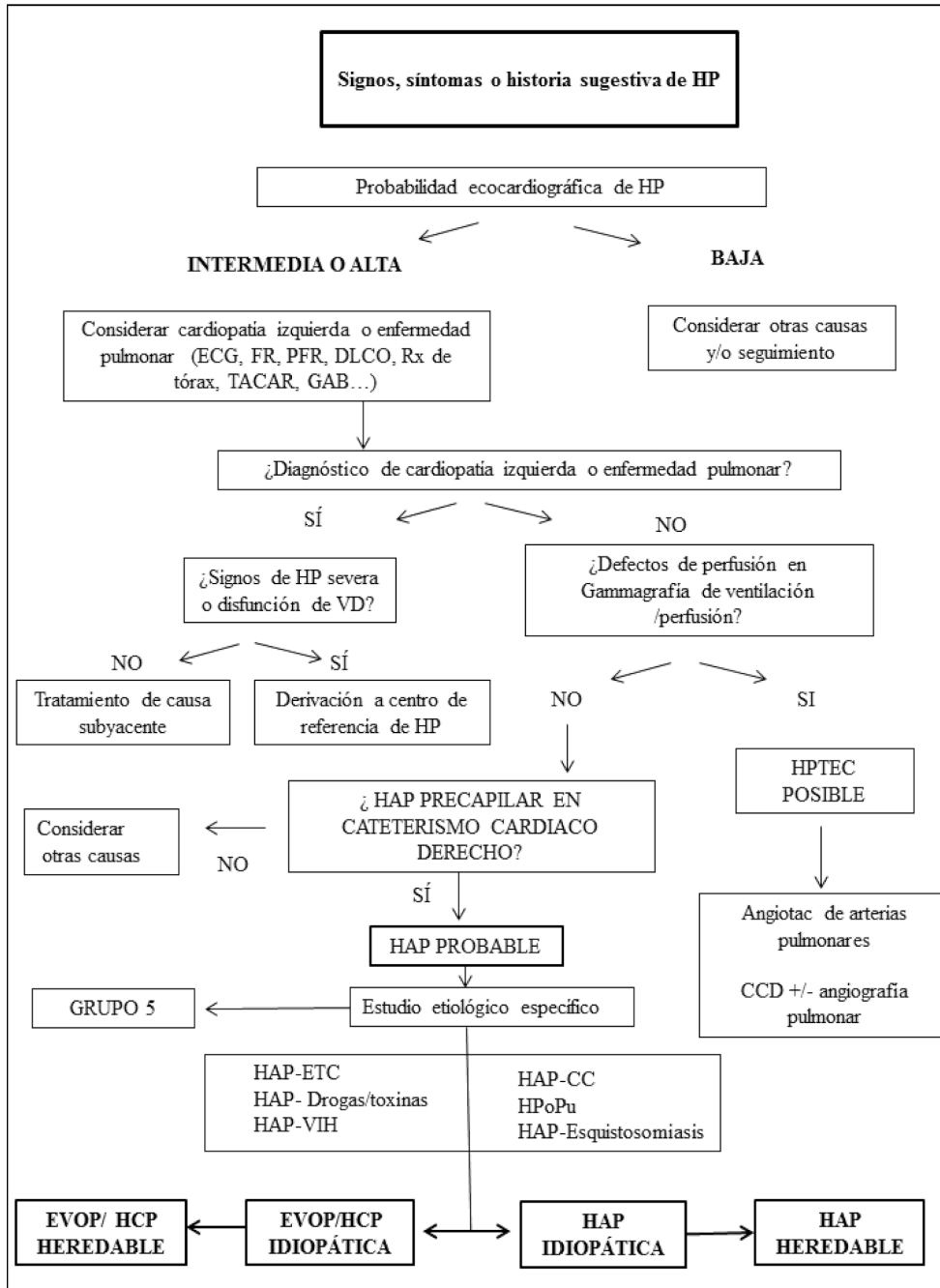
Se deberán registrar las siguientes variables durante el CCD: Tensión arterial no invasiva, presión arterial pulmonar (PAP) (sistólica, diastólica y media), presión de aurícula derecha (PAD), presión de enclavamiento pulmonar (PCP), presión de ventrículo derecho (PVD), gasto cardiaco (GC), índice cardiaco (IC), Saturación arterial periférica de oxígeno no-invasiva, Saturación venosa mixta (saturación de oxígeno de la arteria pulmonar), resistencias vasculares pulmonares (RVP), gradiente de presión transpulmonar (GTP), gradiente diastólico de pulmonar. (GDP) (1)

Algoritmo diagnostico (1)

Con la sospecha clínica fundada y un ecocardiograma compatible con hipertensión pulmonar debemos, a seguir, considerar dos de las causas más comunes de hipertensión pulmonar: cardiopatía izquierda (Grupo 2) y la

enfermedad pulmonar crónica (Grupo 3). Si se confirma la existencia de cardiopatía izquierda o neumopatía crónica como causa de hipertensión pulmonar, estos pacientes deberán recibir el tratamiento para su problema de base y, si la hipertensión pulmonar es severa o hay datos de disfunción grave del ventrículo derecho, los enfermos deben ser referidos a un centro especializado de hipertensión pulmonar para ser considerados en algún ensayo clínico en esta población. De no existir enfermedad cardíaca o pulmonar como causa de HP, este es el momento de realizar un gammagrafía pulmonar ventilación/perfusión, que es el mejor método de tamizaje para el diagnóstico de hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) (Grupo 4). Si se obtiene una gammagrafía V/Q normal o de probabilidad muy baja, se puede descartar HPTEC (sensibilidad 90-100% y especificidad 94-100%). Si el resultado es positivo, esto es, sugestivo de HPTEC, debe procederse a Angiotomografía del tórax (AngioTAC) y cateterismo derecho con arteriografía pulmonar para confirmar el diagnóstico y evaluar su tratamiento, todo ello de preferencia en un centro experto con programa de endarterectomía pulmonar. Si la gammagrafía es normal, se realizara CCD para confirmar la presencia de HAP y se realizaran las pruebas necesarias para su correcta tipificación y diagnóstico.

Figura No. 3: Algoritmo diagnóstico de la hipertensión pulmonar. Adaptado de las Guías ESC/ERS 2015 (1).



Algoritmo diagnóstico. AP: arteria pulmonar; CC: cardiopatía congénita; CCD: cateterismo cardiaco derecho; DLCO: capacidad de difusión de monóxido de carbono; ECG: electrocardiograma; ETC: enfermedad del tejido conectivo; EVOP/HCP: enfermedad venooclusiva pulmonar o hemangiomas capilares pulmonares; HAP: hipertensión arterial pulmonar; HP: hipertensión pulmonar; HPTEC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica; PAPm: presión arterial pulmonar media; PEP: presión de enclavamiento pulmonar; PFP: pruebas de la función pulmonar; RVP: resistencia vascular pulmonar; TC: tomografía computarizada; VD: ventrículo derecho; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; V/Q: ventilación/perfusión. *La angio-TC pulmonar por si sola puede no lograr el diagnóstico de HPTEC.

4.5. Estratificación pronóstica:

Hoy en día no existe un marcador de riesgo que provea información pronóstica suficiente por sí mismo, por lo que es necesario utilizar un conjunto de marcadores pronósticos que deben valorarse de manera global. En la práctica clínica utilizamos una evaluación multifactorial del pronóstico, basándonos en A) Las recomendaciones de la *European Respiratory of Society (ERS)* / *European Society of Cardiology (ESC)* para el diagnóstico y tratamiento de la HP de 2015 (1) que utiliza fundamentalmente factores pronósticos modificables con el tratamiento médico y B) El score REVEAL derivado del registro de pacientes de E.E.U.U. que incluye factores pronósticos modificables y no modificables con el tratamiento médico.

Figura 4: Estratificación pronóstica de HAP. Adaptado de las Guías ESC/ERS 2015 (1).

Factores pronósticos modificables		Bajo Riesgo	Riesgo Intermedio	Alto Riesgo
Datos clínicos	Signos clínicos de IC derecha	Ausentes	Ausentes	Presentes
	Progresión de los síntomas	No	Lenta	Rápida
	Síncope	No	Síncope ocasionalb	Síncopes de repetición
	CF-OMS	I, II	III	IV
Capacidad de esfuerzo	T6M	> 440 m	165-440 m	< 165 m
	Prueba de esfuerzo cardiopulmonar	VO2 pico > 15 ml/min/kg (> 65% del predicho) VE/VCO2 < 36	VO2 pico 11-15 ml/min/kg (35-65% del predicho) VE/VCO2 36-44,9	VO2 pico < 11 ml/min/kg (< 35% del predicho), VE/VCO2 ≥ 45
Función de ventrículo derecho	Concentración plasmática de NT-proBNP	BNP < 50 ng/l, NT-proBNP < 300 ng/l	BNP 50-300 ng/l, NT-proBNP 300-1.400 ng/l	BNP > 300 ng/l, NT-proBNP > 1.400 ng/l
	Imagen (ecocardiografía, RMC)	Área de AD < 18 cm2 sin derrame pericárdico	Área de AD 18-26 cm2 con derrame pericárdico mínimo o ausente	Área de AD > 26 cm2 con derrame pericárdico
Hemodinámica	Cateterismo Cardíaco Derecho	PAD < 8 mmHg, índice cardíaco ≥ 2,5 l/min/m2, SvO2 > 65%	PAD 8-14 mmHg, índice cardíaco 2,0-2,4 l/min/m2, SvO2 60-65%	PAD > 14 mmHg, índice cardíaco < 2,0 l/min/m2, SvO2 < 60%

AD: aurícula derecha; BNP: péptido natriurético cerebral; CF-OMS: clase funcional de la Organización Mundial de la Salud; IC: insuficiencia cardíaca; NT-proBNP: fracción N-terminal del propéptido natriurético cerebral; PAD: presión auricular derecha; T6M: prueba de marcha de 6 minutos; RMC: resonancia magnética cardíaca; SvO2: saturación de oxígeno en sangre venosa mixta; VE/VCO2: cociente entre ventilación por minuto y producción de CO2; VO2: consumo de oxígeno.

Figura 5: Score derivado del registro REVEAL. Adaptado.

	HAP ETC	HPoPu	HAPH	
Subgrupo de HAP	+1	+2	+2	
Demograficos y Comorbilidades	Insuficiencia renal	Varón >60 años		
	+1	+2		
NYHA/WHO	I	III	IV	
Clase funcional	-2	+1	+2	
Signos vitales	PAS<110mmHg	FC > 92 lpm		
	+1	+1		
T6M	>440 m	< 165 m		
	-1	+1		
BNP	<50 pg/mL	>180 pg/mL		
	-2	+1		
Ecocardiograma	Derrame pericárdico			
	+1			
Pruebas de función respiratoria	DlCo predicha >80%	DLCO predicha <32%		
	-1	+1		
Cateterismo cardiaco derecho	PADm > 20mmHg	RVP >32 UW		
	+1	+2		
		Suma		
		+	6	
		Total Score		

HAP: hipertensión arterial pulmonar. ETC: enfermedad de tejido conectivo. HPoPu: hipertensión portopulmonar. NYHA: New York Heart Association. WHO: World Health Organization. PAS: presión arterial sistólica. FC: frecuencia cardiaca. T6M: Test de 6 minutos. BNP: peptido natriurético cerebral. DLCo: Capacidad de difusión de monóxido de carbono. PADm: presión aurícula derecha media. RVP: resistencia vascular pulmonar. Ponderación Score 1-7pts: Bajo Riesgo; 8pts: Riesgo Estándar; 9 pts: Riesgo Moderado; 10-11 pts: Alto riesgo; 12 pts: Muy alto riesgo.

4.6. Prueba de esfuerzo cardiopulmonar.

La prueba de esfuerzo cardiopulmonar (PECP) estudia de forma no invasiva la fisiopatología de los sistemas respiratorio y cardiovascular, analizando las fracciones de O₂ y CO₂ en el aire espirado, durante la realización de un ejercicio incremental hasta máxima tolerancia. Cuantifica de forma objetiva la

capacidad funcional: hoy día se considera el *Gold standard* para cuantificar la capacidad aeróbica. Además, es capaz de determinar los mecanismos fisiopatológicos que limitan la capacidad de esfuerzo, tiene implicaciones pronósticas y evalúa la respuesta al tratamiento.

La prueba de esfuerzo cardiopulmonar analiza diferentes parámetros que se dividen en parámetros ergométricos (los mismos que se analizan en la ergometría convencional) y ergoespirométricos (los derivados del análisis de gases en el aire espirado). Se enumeran en la tabla 5.

Tabla no. 5: Parámetros valorados en la prueba de esfuerzo cardiopulmonar.

Parámetros Ergoespirométricos	Parámetros ergométricos
<p>CAPACIDAD AERÓBICA</p> <ul style="list-style-type: none"> - Consumo de O₂ en máximo esfuerzo (VO₂) - Producción de dióxido de carbono (VCO₂) - Pulso de oxígeno (PO₂ ó VO₂/FC) - Consumo de O₂ en el umbral anaerobio (UA) - Cociente respiratorio o RER (VCO₂ / VO₂) 	<ul style="list-style-type: none"> - Frecuencia cardíaca (FC) - Frecuencia cardíaca máxima teórica (FCMT) - % FCMT - Tensión arterial basal y al esfuerzo - Carga total alcanzada (W) - Carga alcanzada en el umbral anaerobio
<p>EFICIENCIA VENTILATORIA</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ventilación (V_e) - Equivalentes ventilatorios para el O₂ y CO₂ (Eq O₂, Eq CO₂) - Ve/VCO₂ <i>slope</i> - Presión parcial de O₂ y CO₂ al final de la espiración (Pet O₂ y Pet CO₂) - Relación espacio muerto fisiológico / volumen corriente (Vd/Vt) 	<ul style="list-style-type: none"> - Tiempo de esfuerzo - Motivo de detención - Saturación de O₂ (Sat O₂)

- Frecuencia respiratoria (FR)	
- Otros: OUEs, VO_2 / W	

En la HAP, los parámetros más importantes son el VO_2 (pico y en el umbral anaerobio), el pulso de O_2 en máximo esfuerzo, el Eq CO_2 , Ve/VCO_2 *slope* y la PET CO_2 . Debemos tener siempre presentes los valores predichos (según sexo y parámetros antropométricos) estimados por Wasserman y expresar los valores del VO_2 y del pulso O_2 en valor porcentual respecto a los mismos. Esto nos va a permitir comparar grupos de población y estimar la evolución con el tratamiento.

Comportamiento al ejercicio de los pacientes con HAP (figuras 6 y 7)

Cuando el paciente con HAP comienza a hacer ejercicio, el VD no puede incrementar su GC de forma proporcional al incremento de las demandas musculares de O_2 . Ello provoca una caída del VO_2 pico, del pulso de O_2 y la W total alcanzada. Al disminuir el aporte de O_2 a los músculos se inicia antes el metabolismo anaerobio, por lo que el VO_2 en umbral anaerobio es también más bajo respecto al teórico. Se ha visto que en los pacientes con HAP, el valor porcentual del VO_2 en el UA respecto al VO_2 pico es mayor que en sanos. Esto se debe, por un lado, a la falta de entrenamiento, y por otro, a que el metabolismo anaerobio es menos eficiente. Cuando se valora el incremento del VO_2 con respecto al incremento de la W se aprecia que mientras en sanos es lineal, en los pacientes con HAP se encuentra amortiguado e incluso en etapas finales puede aparecer una meseta. Por otro lado, la disminución del GC y del lecho capilar pulmonar ocasionan una disminución del tiempo de permanencia

de los hematíes en contacto con la membrana alveolocapilar y, por tanto, del tiempo de oxigenación de la hemoglobina, provocando hipoxemia. La caída de la capacidad aeróbica se expresa clínicamente en forma de fatiga muscular precoz y en menor medida de disnea, que también es consecuencia, de la llegada precoz al UA y del ulterior comienzo en la producción de lactato (20).

Los pacientes con HAP se caracterizan sobre todo por su marcada ineficiencia ventilatoria, fruto de la perfusión reducida de alveolos adecuadamente ventilados y el consiguiente progresivo aumento del espacio muerto. El resultado es la necesidad de ventilar más y más rápido para conseguir un intercambio gaseoso eficaz. La ineficiencia ventilatoria es responsable del aumento del Eq O_2 y CO_2 , del V_e/VCO_2 *slope* (refleja el incremento de la ventilación por unidad de incremento en la producción de CO_2 y es la pendiente de la recta obtenida por análisis de regresión lineal entre la V_e y la VCO_2 durante el esfuerzo) así como del aumento de la PET O_2 y la disminución de la PET CO_2 (al hiperventilar disminuye la presión parcial de CO_2 y aumenta la de O_2 en el aire espirado al disminuir el tiempo de contacto del aire inspirado con la membrana alvéolo capilar y por tanto el tiempo durante el cual se produce el intercambio gaseoso). También es característico el cambio en su cinética: el valor de la PET CO_2 , en lugar de aumentar desde el valor basal hasta el UA, disminuye, siendo el grado de descenso proporcional a la severidad clínica y hemodinámica. De hecho, la reducción de la PET CO_2 es proporcional al descenso en el VO_2 y al incremento en la PAPm. Por otro lado, se va a producir un incremento del espacio muerto (V_d) con respecto al volumen corriente (V_t). Un incremento del V_d/V_t superior al 30% durante el ejercicio es

característico de la enfermedad vascular pulmonar. El grado de deterioro de estos parámetros va a definir la severidad del desequilibrio ventilación/perfusión y por tanto, también, la severidad de la enfermedad (20,21)

Figura 6. Fisiopatología del comportamiento al ejercicio en la HAP

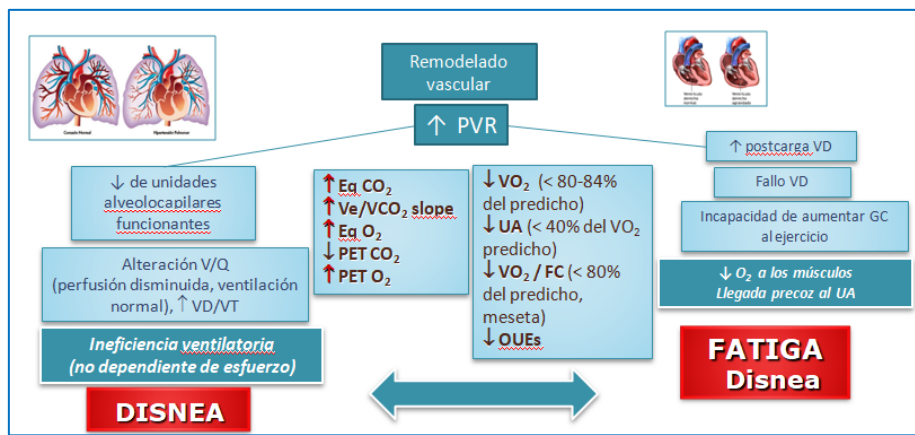
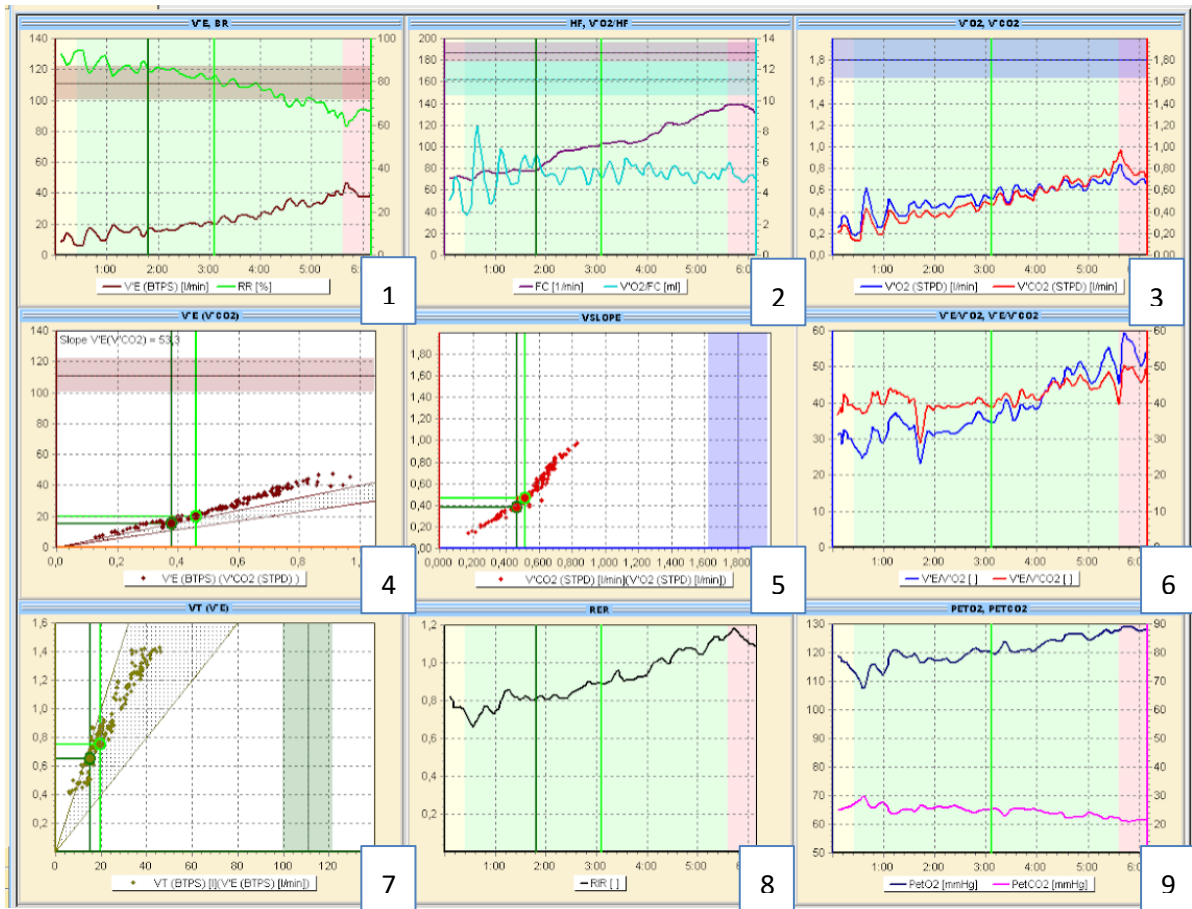


Figura 7. PECP realizada en una paciente de 28 años con HAP severa.



Protocolo con carga basal 10 vatios e incrementos de 5 vatios / 30 segundos. Se detiene por disnea en el minuto 5.10, con carga 60 vatios. Alcanza 139 lpm (74% de la FCMT). TA basal 80/45, con mantenimiento en meseta durante todo el esfuerzo. Saturación basal 98%, final 92%. VO_2 pico 773 ml/min, 14 ml/kg/min, 42% del predicho (gráfica 3). RER pico 1.1 (gráfica 8). Pulso pico de oxígeno 5.2 ml (45% del predicho), con comportamiento en meseta (gráfica 2). También se aprecia meseta en los últimos 80-90 segundos de ejercicio en el VO_2 (gráfica 3). Alcanza UA (gráficas 4,5,6 y 9, línea verde claro vertical) en el minuto 3.20 con carga 40 vatios y FC 110 lpm. VO_2 en el UA 590 ml/min, 11 ml/kg/min, correspondiente al 32% del consumo máximo predicho y 76% del pico (gráfica 3). Equivalente de CO_2 en el UA 42 (gráfica 6) (161% del predicho). Slope 53 (gráfica 4). PET CO_2 basal 26, en el UA 25 y en el pico 22 mm Hg (gráfica 9).

Otras peculiaridades del comportamiento al ejercicio en la HAP son las siguientes:

La PECP también nos permite diagnosticar la presencia de cortocircuito derecha izquierda (CCDI): se estima, según hallazgos en necropsias, que entre el 20-34% de la población presenta foramen oval permeable (FOP).

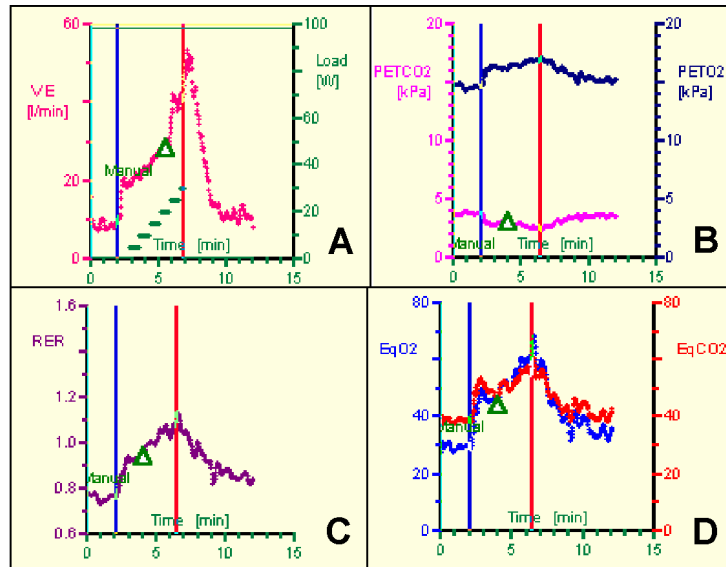
Los pacientes con HAP y CCDI, a través de un FOP o cortocircuitos intrapulmonares, se caracterizan por la presencia de diferentes grados de hipoxemia, mayor intolerancia al ejercicio así como por un patrón característico en la PECP(22).

La fisiopatología del CCDI se basa en el aumento de la presión pulmonar durante el ejercicio, cuando la presión de aurícula derecha supera a la de la izquierda, la sangre venosa comienza a pasar a la circulación arterial, estimulando los quimiorreceptores carotídeos y desencadenando un aumento brusco y mantenido en la ventilación (figura 8A). La presencia de CCDI es un indicador de hipertensión pulmonar muy severa.

En resumen, los hallazgos típicos en los pacientes con HAP son: 1) disminución de los parámetros de capacidad aeróbica (VO_2 pico y % VO_2 predicho, pulso de O_2 , cinética alterada del VO_2/W –valor inferior a 10 y eventual comportamiento en meseta,), 2) PET CO_2 disminuida tanto basalmente como en el umbral anaerobio, con cinética alterada, presentando incluso comportamiento descendente desde el inicio del ejercicio en los casos más graves, 3) incremento del valor del EqCO_2 en el UA (> 30), con alteración en su cinética, que en los casos más graves puede presentar patrón ascendente desde el inicio del ejercicio, 4) incremento del valor del Ve/VCO_2 slope, 5) incremento durante el esfuerzo del Vd/Vt por encima del 30%, 5) desaturación de más de 3 puntos, 6) disminución del OUEs. En general, cuanto

más alto el valor del Eq CO₂ en el UA y más bajo el de la PET CO₂ en el UA, más probabilidad de HAP.

Figura 8. Parámetros ergoespirométricos de un paciente con CCDI.



A: Incremento brusco y mantenido de la ventilación con el inicio del ejercicio. B: Incremento brusco y mantenido de la PetO₂ asociado a un descenso de la PETCO₂ con el inicio del ejercicio. C: incremento brusco y mantenido del RER. D: incremento brusco y mantenido del EqCO₂ y EqO₂.

4.7 Péptido Natriurético cerebral y su fracción N terminal :

Los niveles de BNP se correlacionan con los parámetros hemodinámicos la capacidad de ejercicio y la clase funcional de la NYHA. El BNP es de importancia pronóstica en la IPAH, en la enfermedad pulmonar crónica y en la embolia pulmonar. En un estudio, el BNP inicial se midió en 60 pacientes con HPI y se repitió después de una media de 3 meses; los pacientes fueron seguidos durante una media de 24 meses. Mediante el análisis multivariado, el BNP de referencia era un predictor independiente de la mortalidad y, mediante el análisis de las características operativas del receptor, el poder pronóstico del

BNP de referencia era comparable, o incluso superior, al de los parámetros hemodinámicos. (23)

La fracción terminal N terminal del péptido natriurético cerebral (NTproBNP) es un biomarcador pronóstico conocido en la hipertensión arterial pulmonar, como dato de laboratorio de dilatación del ventrículo derecho e insuficiencia cardiaca derecha. Datos del registro REVEAL (24) sobre su impacto en la supervivencia general a largo plazo mostraron que el riesgo de mortalidad fue significativamente mayor en los pacientes con BNP alto versus bajo al momento del diagnóstico (HR, 3,6; IC del 95%: 3,0 a 4,2). El análisis del cambio de BNP en ≤ 1 año después del diagnóstico demostró que el grupo bajo-bajo tenía el riesgo de mortalidad más bajo y el grupo alto-alto tenía el riesgo de mortalidad a 5 años más alto (CRI, 0,23; IC del 95%: 0,19 a 0,27). Los cambios en la puntuación del BNP también se correlacionan con el cambio del riesgo de muerte.

4.7. Tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar:

Varios medicamentos están actualmente aprobados para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar agrupados en 5 familias de fármacos que actúan a través de 3 vías terapéuticas (25) (Figura 9): 1) **Vía de la endotelina:** antagonistas de los receptores de la endotelina (ambrisentan, bosentan, macitentan). 2) **Vía del óxido nítrico:** los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (Sildenafil y Tadalafilo), estimulador del guanilato ciclasa soluble (Riociguat), 3) **Vía de la prostaciclina:** los análogos de prostaciclina (beraprost, epoprostenol, iloprost, y treprostinil) y el agonista de los receptores IP de prostaciclina (Selexipag).

4.8. Vías terapéuticas de la HAP.

4.8.1. Vía del óxido nítrico.

En general, el óxido nítrico se produce a través de la enzima óxido nítrico sintetasa que actúa sobre la L-arginina. El óxido nítrico estimula el guanilato ciclasa soluble que transforma el trifosfato de guanosina en monofosfato de guanosina cíclico. Este monofosfato cíclico de guanosina estimula la fosfokinasa que actúa hiperpolarizando los canales de potasio dependientes del calcio de las células musculares lisas. Cuando se produce la hiperpolarización, los canales de potasio se inhiben, y por lo tanto hay una disminución de la entrada de calcio a la célula, lo que produce vasodilatación y disminución de la proliferación celular. Las fosfodiesterasas producen un catabolismo cíclico de monofosfato de guanosina, que se transforma en

monofosfato de guanosina de primera clase, que no tiene actividad en la célula del músculo liso. Las fosfodiesterasas son una superfamilia de metalofosfohidrolasas. Dentro de las 11 familias de fosfodiesterasas, la familia de la fosfodiesterasa 5 se une específicamente al monofosfato de guanosina cíclica. La PDE-5 se encuentra abundantemente en la célula del músculo liso vascular. La inhibición de la PDE 5 debido a mecanismos como el sildenafil disminuye la catálisis del monofosfato cíclico de guanosina, aumentando la vasodilatación. Además, aumenta el efecto del óxido nítrico. Dado que ha habido una disminución del óxido nítrico y de la sintasa endotelial de NO y una alteración en la estimulación para la liberación de NO es alterada en pacientes con HAP, además de que el óxido nítrico inhalado ha sido utilizado en los HAP, existen bases para el uso de inhibidores de la PDE 5 en esta enfermedad. El aumento de actividad de GCs mediado por moduladores de GCs aumenta la disponibilidad de GMPc intracelular y consiguientemente genera un efecto vasodilatador, antiproliferativo y proapoptótico, similar al que ocurre con el uso de los iPDE 5.

4.8.2. **Vía de la endotelina**

La endotelina es un péptido de 21 aminoácidos que se encuentra casi exclusivamente en las células endoteliales vasculares aunque también está presente en las células de músculo liso vascular (CMLV) y fibroblastos pulmonares. Existen 4 formas activas de endotelina (1 a 4), de las cuales la isoforma ET-1 es la que predomina en el sistema cardiovascular. Diversos estímulos producen su formación como el estrés de rozamiento, hipoxia,

factores de crecimiento y citosinas y su síntesis es inhibida por el óxido nítrico y la prostaciclina.

Se conocen dos tipos de receptores, el A y el B (ETA, ETB). El receptor A se encuentra en su mayoría en las células de CMLV y fibroblastos, mientras que el receptor B se localiza predominantemente en la célula endotelial aunque también está presente en la CMLV, fibroblastos y macrófagos. La unión sostenida de la ET-1 al receptor ETA produce vasoconstricción (al aumentar el calcio intracelular), proliferación, hipertrofia, migración celular y fibrosis, mientras que la unión al receptor ETB tiene un efecto opuesto, produciendo vasodilatación al aumentar los niveles de óxido nítrico y además previene la apoptosis. De tal forma que en condiciones fisiológicas la regulación de la ET-1 dependerá del balance entre los receptores ETA y ETB. Interesantemente, en situaciones patológicas (como la HAP) se ha encontrado un aumento de la expresión del receptor ETB en la CMLV que al ser estimulado por la ET-1 tiene efectos vasoconstrictores. Basados en los mecanismos previamente descritos, la idea de bloquear de manera selectiva (sólo al ETA) o no selectiva (bloqueo dual, ETA y ETB) resultó atractiva en el manejo de pacientes con HAP, por lo que se han desarrollado dos antagonistas no selectivos, Bosentan y Macitentan, y dos medicamentos selectivos, Ambrisentan y Sitaxentan, aunque este último fue retirado del mercado por efectos adversos importantes. Esta distinción en la selectividad es hasta cierto punto arbitraria, dada la gran variación en los valores que se obtienen en diversos estudios experimentales.

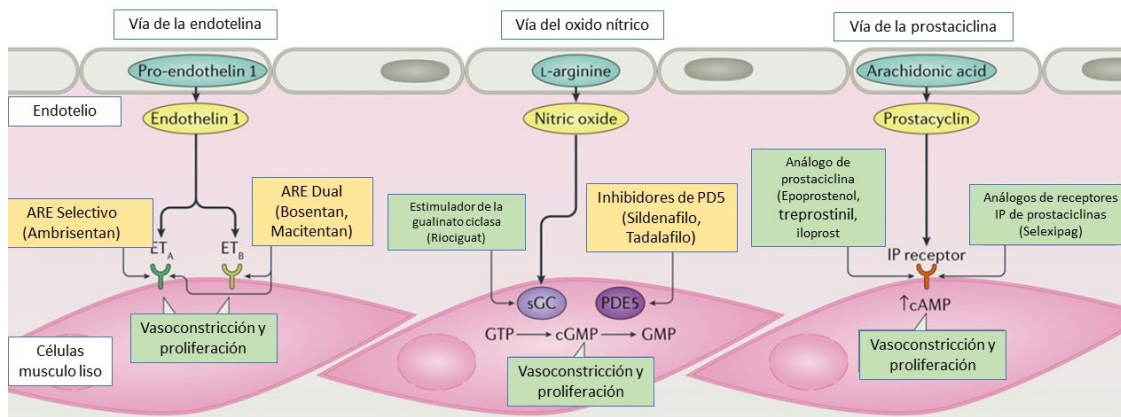
4.8.3. Vía de las prostaglandinas.

Las prostaglandinas se unen a receptores acoplados a Proteínas-G de la membrana celular, que regulan el tono vascular, la activación de plaquetas y las respuestas celulares inmunológicas. Los efectos vasodilatadores de la prostaciclina están mediados por la activación de la adenilato ciclasa, que incrementa los niveles intracelulares del 2º mensajero AMPc, y que mediante la activación de los canales de potasio dependientes de Ca^{2+} , resulta en vasodilatación. Se ha descrito también un efecto inotrópico positivo, aunque este hallazgo es más controvertido. A nivel celular, los objetivos de la terapia con prostaciclina son: 1) reducir el estrés vascular de la pared mediante la relajación de las CML. 2) prevenir o revertir los cambios estructurales de la pared del vaso (efecto antirremodelado) 3) inhibir la obliteración de los vasos mediada por la trombosis intravascular inducida por la disfunción plaquetaria y 4) suprimir la actividad inflamatoria perivascular. Estos efectos antiproliferativos, antiinflamatorios y antitrombóticos son los que explican la “respuesta paradójica” de la prostaciclina, en la que a pesar de no tener una respuesta vasodilatadora aguda al fármaco, existe un beneficio a más largo plazo, como demuestran múltiples estudios de seguimiento.

El desarrollo de nuevos mecanismos en la vías de actuación en la vía de las prostaciclina (activación selectiva del receptor IP) ofrece resultados prometedores en el futuro próximo para la administración por vía oral, que produce una activación selectiva del receptor de la prostaglandina I₂ (IP). A diferencia de los análogos de la prostaciclina es muy selectivo para el receptor IP, reduciendo teóricamente los efectos secundarios que se producen por la

activación de otros receptores de la prostaciclina y que intervienen en la aparición de efectos secundarios.

Figura 9: Vías terapéuticas de la hipertensión arterial pulmonar (25) .



El debate se ha producido a lo largo de dos décadas en cuanto a la eficacia y seguridad más adecuadas en los resultados que los ensayos clínicos de terapias de HAP deberían utilizar. La mayoría de los medicamentos han obtenidos en base a la aprobación regulatoria de estudios a corto plazo que demostraron principalmente mejoras en la capacidad de ejercicio (por ejemplo, mejora en T6M). Alternativamente, los ensayos clínicos más reciente a largo plazo, impulsados por eventos de morbilidad, que podrían aportar una mayor nivel de eficacia (26–28) Sin embargo, los estudios no han demostrado la validez de estos eventos de morbilidad relacionados a la HAP como objetivo subrogado.

McLaughlin et al (29) informaron de su evaluación de la pertinencia pronóstica de la morbilidad relacionada con los HAP en el marco de un ensayo controlado aleatorio. Analizaron datos de dos ensayos clínicos multicéntricos,

internacionales, doble ciego, aleatorizados, controlados con placebo, impulsados por eventos de morbimortalidad: SERAPHIN (Macitentan) (27) y GRIPHON (Selexipag) (28). Demuestran una asociación entre los eventos de morbilidad y la supervivencia en pacientes que tienen HAP. Este estudio proporciona información indirecta sobre evidencia que apoye la consideración de usar terapia específica adicional ante el deterioro clínico.

Aunque este estudio no proporcionó una fuerte evidencia de la aplicación generalizada de este tipo estrategia, los médicos deben usar los resultados para reforzar la toma de decisiones clínicas hasta que se disponga de más evidencia.

Los estudios futuros deben determinar los efectos de la terapia con HAP aumentada en eventos de morbilidad, y la relación entre las tasas de eventos de morbilidad y supervivencia.

El reconocimiento de la importancia del empeoramiento clínico en los pacientes con HAP como un evento clínico debe llevar al concepto que los nuevos los medicamentos para pacientes con HAP podrían ser beneficiosos manteniendo la estabilidad clínica a través de una reducción del riesgo de morbilidad. Similar a los ensayos publicados sobre insuficiencia cardíaca, los ensayos futuros de HAP podrían considerar un *endpoint* compuesto jerárquico clínicamente relevante que combina eventos de morbilidad no fatal y mortalidad (30).

Las principales características y los hallazgos clave de estos ensayos se enumeran en la tabla 6 y 7 (31).

4.8.4. Enfoque del tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar

Los ensayos a largo plazo presentados están cambiando el enfoque terapéutico para pacientes con HAP. Los lineamientos de las guías de práctica clínica anteriores recomendaban monoterapia inicial con un medicamento aprobado, seguido introducir otro fármaco aprobado cuando no se cumplieron los objetivos del tratamiento (32).

Las guías de práctica clínica de consenso ESC/ERS 2015 sobre diagnóstico y tratamiento de la HAP (1) plantea que las decisiones de tratamiento deben ser basado en evaluaciones periódicas de riesgo, que se llevan a cabo en el momento de diagnóstico, así como durante cada visita de seguimiento.

Los pacientes se clasifican como de bajo, intermedio o alto riesgo basado en varias variables. El objetivo principal del tratamiento es alcanzar y mantener la situación de bajo riesgo. Para los pacientes que presentan un riesgo bajo o intermedio, se deben realizar terapia secuencial o terapia combinada oral de inicio. La terapia de combinación inicial, en particular con un antagonista del receptor de la endotelina y un inhibidor de la fosfodiesterasa 5, es una alternativa viable. Basado en los resultados del ensayo clínico AMBITION (26), la combinación inicial de tratamiento con ambrisentan y tadalafilo recibió un mayor nivel de evidencia y un mayor grado de recomendación que otras posibles combinaciones de antagonistas de los receptores de la endotelina y fosfodiesterasa 5 inhibidores (1). Los ensayos clínicos SERAPHIN (27) y

GRIPHON (28) sugirieron que pacientes con hipertensión arterial pulmonar que fueron en riesgo bajo o intermedio tuvo un mejor desempeño a largo plazo resultado cuando se añadía macitentan o selexipag, respectivamente, a los tratamientos de base.

En conjunto, los ensayos clínicos AMBITION, SERAPHIN y GRIPHON proporcionan una base sólida para el uso de regímenes de combinación iniciales o tempranos en estos pacientes. Las pruebas son particularmente sólidas para la combinación de antagonistas de los receptores de la endotelina e inhibidores de la fosfodiesterasa 5. De la función terapéutica del riociguat en la hipertensión arterial pulmonar tenemos menos experiencia. No se dispone de datos a largo plazo de ensayos controlados, y el riociguat no debe combinarse con inhibidores de la fosfodiesterasa 5 debido al riesgo de hipotensión y eventos adversos (33) .

Los análogos inhalados y orales de la prostaciclina no han ha demostrado mejoras consistentes en la capacidad de ejercicio y resultados clínicos, especialmente cuando se suman a otros tratamientos de base, por lo que estos análogos tienen un papel auxiliar en el manejo de la hipertensión arterial pulmonar. (34,35)

Para los pacientes de alto riesgo, la monoterapia ya no es una opción y las guías de práctica clínica actual (1) recomiendan encarecidamente el uso del doble o triple inicial tratamiento de combinación que incluye un tratamiento intravenoso con un análogo de prostaciclina por vía intravenosa.

4.8.5. Trasplante pulmonar:

Para los pacientes que son deterioro a pesar del tratamiento médico optimizado, el trasplante de pulmón (TP) es una opción de tratamiento viable (Figura No. 10). El momento de incluir a los pacientes con HAP o HPTEC en lista de espera de TP es un tema difícil ya que los consensos, tanto de TP como de HAP, no definen claramente el momento de hacerlo. De cualquier manera, parece claro que lo más importante para poner en lista de espera de TP a un paciente es demostrar que el paciente no presenta una respuesta satisfactoria al mejor tratamiento médico posible. El retraso en incluirle o incluirle con un deterioro muy grave puede llevar consigo dos consecuencias: el fallecimiento del paciente del paciente o un mal TP con todas sus consecuencias. Además de estos factores, hemos de tener muy presente que el tiempo de espera en la lista de TP siempre es largo y, además, variable entre distintas áreas geográficas y está influido por las características del receptor, como el tamaño corporal y el grupo sanguíneo, y el tipo de trasplante. Por último, la priorización de los pacientes en la lista de espera es posible, pero incrementa el riesgo quirúrgico y, por lo tanto, hemos de considerar que cuando esto ocurre estamos delante de una indicación de TP tardía. Por ello, la recomendación más clara es que los pacientes que son potencialmente candidatos a TP deberían ser conocidos y evaluados por los centros dedicados a TP de una forma precoz (1).

Figura 10: Cirugía de trasplante pulmonar. Cortesía Dra. A. de Pablo. HU Doce de Octubre.



Por tanto, en pacientes con HAP se debe **remitir para valoración de trasplante** a un paciente que se encuentra en clase funcional III o IV (NYHA) y mala respuesta al tratamiento escalonado, enfermedad rápidamente progresiva, necesidad de tratamiento específico parenteral independientemente de los síntomas o la clase funcional, enfermedad venooclusiva o hemangiomatosis capilar pulmonar sospechada o conocida.

La indicación de ser incluido en lista de espera de trasplante se plantea ante la persistencia de clase III o IV a pesar del máximo tratamiento médico posible incluyendo tratamiento combinado con prostanoides, índice cardíaco < 2 litros/min/m², presión media de aurícula derecha > 15 mmHg, prueba de caminar durante seis minutos < 350 m, presencia de hemoptisis, derrame pericárdico, o signos de fallo cardíaco derecho.

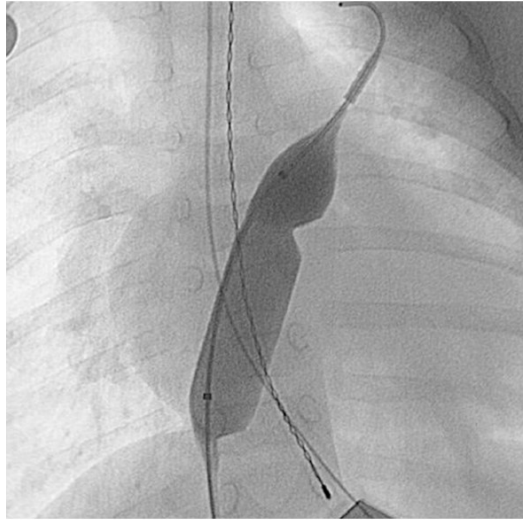
4.8.6 Septostomia auricular (1)

La septostomía auricular (SA) con balón consiste en realizar un cortocircuito derecha-izquierda a nivel de la fosa oval (Figura No.11). La creación de un shunt derecha-izquierda permite la descompresión de las cavidades derechas, aumenta la precarga del ventrículo izquierdo y aumenta el gasto cardiaco sistémico. Además, a pesar de una caída en la saturación de oxígeno, produce un aumento en el transporte sistémico de oxígeno y disminuye la hiperactividad simpática.

La mortalidad inmediata del procedimiento es variable según los centros 5-13%, por lo que debe realizarse sólo en centros con experiencia en esta técnica.

La técnica de SA se realiza actualmente según la técnica de dilatación gradual con balón descrita por Sandoval que produce similares resultados clínicos y hemodinámicos pero con menos riesgos que la técnica original con balón de corte. El paciente debe estar recibiendo tratamiento médico óptimo y si es necesario debe realizarse antes del procedimiento acondicionamiento con inotrópicos i.v., diuréticos i.v. o transfusión de hemáties.

Figura No. 11: Septostomía auricular. (Cortesía Dra. MT Velázquez. HU Doce de Octubre)



4.8.7 ECMO (*Extracorporeal Membrane Oxigenator*)

El ECMO (ExtraCorporeal Membrane Oxygenation) es un dispositivo con un circuito más o menos complejo capaz de conducir la sangre fuera del organismo hasta una membrana oxigenadora, y posteriormente devolverla al paciente, proporcionando siempre soporte respiratorio con o sin soporte cardiovascular, dependiendo de la localización de la cánula de retorno:

- A) Cánula de retorno en vena: CIRCUITO VENO-VENOSO: soporte respiratorio y
- B) Cánula de retorno en arteria: CIRCUITO VENO-ARTERIAL: soporte respiratorio y cardiovascular.

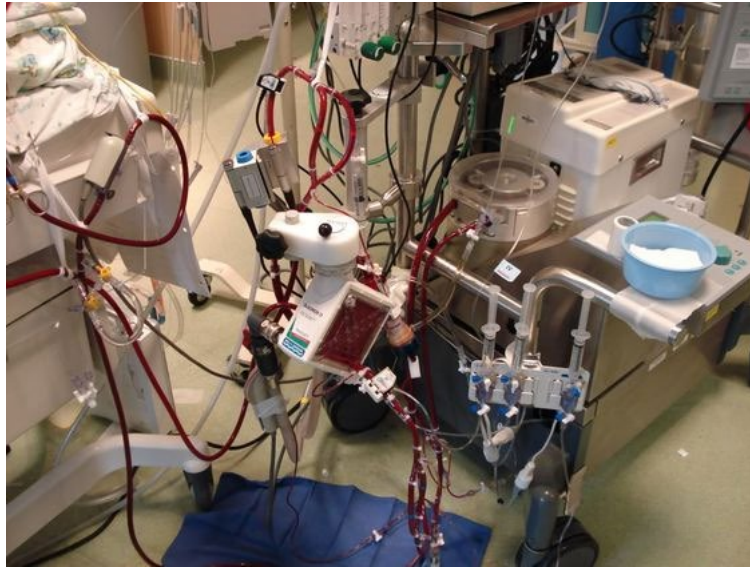
En los pacientes con hipertensión pulmonar está indicado como terapia del fracaso del ventrículo derecho refractario al tratamiento médico y como puente al trasplante o como puente a la recuperación después del trasplante.

Pacientes con HAP en lista de espera de trasplante bipulmonar que desarrollan fracaso de ventrículo derecho refractario. En este caso se indica una ECMO VA. El objetivo es mantener un gasto cardíaco adecuado, evitando fallos orgánicos secundarios hasta el momento del trasplante. Algunos grupos proponen conexión a ECMO VV de tal forma que el paso de sangre muy oxigenada a través del circuito derecho va a producir un descenso de la resistencia vascular pulmonar y un descenso de la postcarga del VD, evitando así las complicaciones de la canulación arterial.

En ambos casos, la tendencia actual es realizar canulación periférica con sedación y anestesia local, manteniendo al paciente despierto durante el tiempo que dure la conexión a ECMO, de tal forma que mantenga la ventilación espontánea, colabore durante la realización de la fisioterapia respiratoria y continúe con ingesta oral normal, evitando la translocación bacteriana y el riesgo de sepsis.

En el periodo postoperatorio en el fallo cardíaco severo con imposibilidad de desconexión del bypass cardiopulmonar intraoperatorio, tras el trasplante bipulmonar, indicándose en este caso un ECMO VA, utilizando canulación periférica o canulación central.

Figura No. 12: ECMO (Extracorporeal membrane oxygenator)



En la figura 13 se presenta el algoritmo terapéutico de la hipertensión arterial pulmonar.

4.8.8 Centros de referencia en HP (1):

La HAP es una enfermedad rara. Los centros de referencia con alto volumen de pacientes tienden a obtener los mejores resultados, el establecimiento de centros expertos de referencia es clínica y económicamente muy deseable, y lo respaldan organizaciones de pacientes. El objetivo de un centro de referencia es admitir a pacientes derivados para la evaluación e investigación de todas las causas de la HP, tratar sistemática y adecuadamente a los pacientes con fármacos específicos para la HAP y la HPTEC, colaborar estrechamente con otros profesionales sanitarios para obtener los mejores resultados para los pacientes e implementar programas de investigación, educación y auditoría.

Los centros de referencia deben tener un número de pacientes en terapia crónica y nuevos pacientes referidos suficiente para merecer este rango. Se recomienda que el número mínimo anual de pacientes estudiados en un centro de adultos no sea < 200 , de los que al menos la mitad tiene diagnóstico final de HAP. En países con población > 10 millones de habitantes, idealmente los centros de adultos deberían ampliarse para que puedan atender a más de 300 pacientes anuales. Se recomienda que un centro de referencia de seguimiento a al menos 50 pacientes con HAP o HPTC y recibir al menos 2 pacientes referidos nuevos cada mes con HAP o HPTC documentada. Los centros pediátricos deben atender a 30-50 pacientes por año. Estas cifras pueden adaptarse a las características específicas de cada país.

Tabla 6: Datos clave de los ensayos controlados aleatorios de 12 a 24 semanas de duración con fármacos aprobados para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar

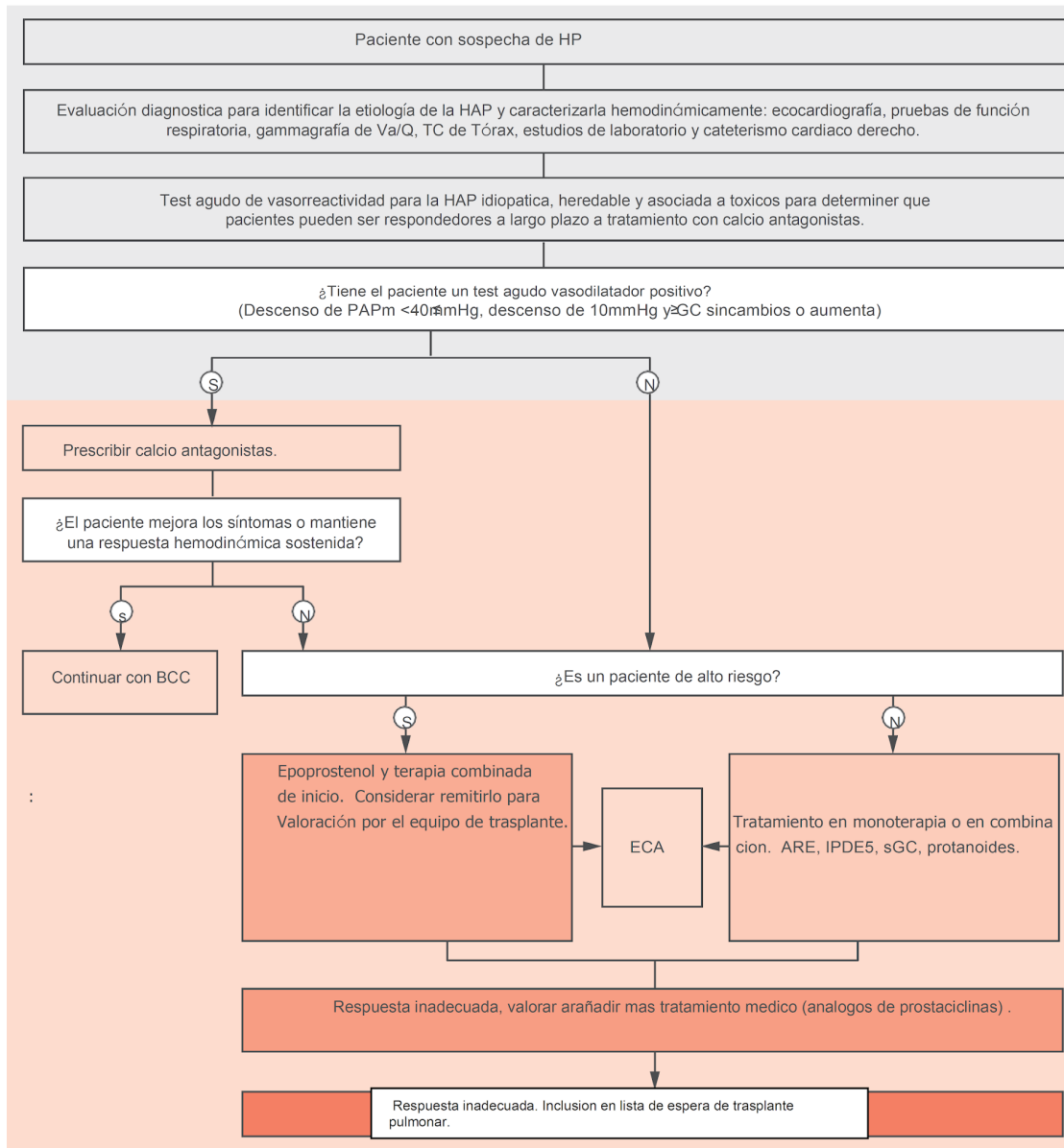
Ensayo Clínico	Número de participantes	Duración del estudio	Endpoint primario	Mejoría de la clase funcional	Mejoría de TTCW	Eventos adversos
BREATHE-1 (bosentan vs placebo; pacientes naïve.) (36)	213	12 semanas	6MWD +35 m con 125 mg of bosentan dos veces al día (p<0.01)	+	+	Elevación de enzimas hepáticas en un 4%
EARLY (bosentan vs placebo; pacientes en CF II, 84% naïve, 16% tratados previamente con sildenafil) (37)	185	24 semanas	Mejoría en las RVP (p=0.0001), pero no en 6MWD (p=0.08)	-	+	Elevación de enzimas hepáticas en un 8%
ARIES-1 (ambrisentan vs placebo; pacientes naïve) (38)	202	12 semanas	6MWD +51 m con 10 mg de ambrisentan (p<0.001)	+	-	Edema periférico y congestión nasal
ARIES-2 (ambrisentan vs placebo; pacientes naïve) (34)	192	12 semanas	6MWD +59 m con 5 mg de ambrisentan (p<0.001)	-	+	Congestión nasal
SUPER (sildenafil I vs placebo; pacientes naïve) (39)	278	12 semanas	6MWD +45 m con 20 mg de sildenafil tres veces al día (p<0.001)	+	-	Flushing, dispepsia y diarrea
PACES (añadir sildenafil vs placebo al tratamiento con epoprostenol) (40)	267	16 semanas	6MWD +29 m con 80 mg de sildenafil tres veces al día (p<0.001)	-	+	Cefalea, dispepsia, dolor en miembros inferiores y náusea.
PHIRST (tadalafil I vs placebo; 47% de pacientes naïve, 53% en terapia previa con bosentan) (41)	405	16 semanas	6MWD +33 m con 40 mg de tadalafil al día (p<0.01)	-	+	Cefalea, mialgia y flushing.
PATENT (riociguat vs placebo; 50% naïve, 44% tratados con ERA, 6% con análogos de prostaciclina) (42)	443	12 semanas	6MWD +36 m con 2.5 mg de riociguat tres veces al día (p<0.001)	+	+	Cefalea, dispepsia e hipotensión
PATENT-PLUS (riociguat or placebo añadido a sildenafil) (33)	18	12 semanas	Cambio máximo en la presión arterial supina no diferente entre grupos	-	-	Hipotensión
Barst et al. (epoprostenol vs standard care; pacientes naïve) (39)	81	12 semanas	6MWD +47 m con 9.2 ng /Kg de epoprostenol (p<0.003)	+	+	Dolor mandibular, cefalea, diarrea, infecciones de catéter venoso.

AIR (iloprost inhalado vs placebo; pacientes naive) (43)	203	12 semanas	Mejoría en clase funcional y en 6MWD de al menos 10% del basal en 17% de los pacientes del grupo de iloprost frente al grupo placebo (p=0.007)	+	-	Flushing y dolor mandibular
STEP (iloprost inhalado vs placebo añadido a bosentan) (44)	67	12 semanas	6MWD +26 m (p=0.051)	+	+	Cefalea, tos, dolor mandibular y flushing.
COMBI (open label, añadir iloprost inhalado a bosentan vs bosentan en monoterapia) (45)	40	12 semanas	El estudio terminó temprano después del análisis de futilidad, sin mejoría en 6MWD	-	-	Headache, coughing, and flushing
Simonneau et al (treprostinil SC vs placebo; pacientes naive)	470	12 semanas	6MWD +16 m (p=0.006)	-	-	Dolor en el sitio de infusión, diarrea, dolor mandibular y flushing.
FREEDOM-C1 (treprostinil oral vs placebo; pacientes en terapia previa con IPDE5, ARE o ambos) (46)	350	16 semanas	No se cumplió el criterio de valoración primario del cambio corregido con placebo en el 6MWD en la semana 16; cambio en el 6MWD +11 m (p=0.07)	-	-	Cefalea, náusea y vómitos. Diarrea, flushing y dolor mandibular.
FREEDOM-C2 (treprostinil oral vs placebo; pacientes en terapia previa con IPDE5, ARE o ambos) (47)	310	16 semanas	No se cumplió el criterio de valoración primario del cambio corregido con placebo en el 6MWD en la semana 16; cambio en el 6MWD +10 m (p=0.089)	-	-	Cefalea, náusea, diarrea, flushing, dolor mandibular y vómitos
FREEDOM-M (treprostinil oral vs placebo; pacientes naive) (48)	349	12 semanas	6MWD +26 m (p=0.0001)	-	-	Cefalea, náusea, vómitos, diarrea, flushing y dolor mandibular.
TRIUMPH (treprostinil inhalado vs placebo; pacientes en terapia previa con IPDE5 o ARE) (49)	235	12 semanas	6MWD +20 m (p=0.0004)	-	-	Tos, cefalea y flushing.

Tabla 7: Datos clave de los ensayos clínicos aleatorios, controlados e impulsados por eventos de morbimortalidad.

Ensayo Clínico	Número de participantes	Duración del estudio	Endpoint primario	Endpoints secundarios	Eventos adversos
COMPASS -2 (Bosentan añadido a terapia de base con Sildenafil)	332	38 meses	Endpoint primario no alcanzado.	T6M 22mts. No mejoría en clase funcional, ni de ingresos hospitalarios por causas relacionadas con HAP.	Elevación de enzimas hepáticas.
SERAPHIN (Macitentan en monoterapia o añadido a terapia de base con IPDE5 o PCA) (27)	742	104 semanas	Macitentan redujo los eventos de morbimortalidad (HR 0.55, 95%IC, 0,39-0,76;p<0.001)	Reducción de admisiones al hospital por causas relacionadas con HAP, mejoría en T6M y clase funcional.	Cefalea, nasofaringitis y anemia.
AMBITION (Ambrisentan and tadalafilo como terapia combinada inicial vs monoterapia con estos dos compuestos) (26)	500	73 semanas	Tiempo hasta el deterioro clínico significativamente reducido con la terapia combinada de inicio (HR 0.5; 95% IC 0.35-0.72 p<0.001)	Mejoría en el T6M	Edema periférico, cefalea y congestión nasal
GRIPHON (Selexipag como monoterapia o añadida a ARE o IPDE5 o ambos como terapia de base) (28)	1156	71 semanas	Retraso del primer evento de morbimortalidad. HR 0.60 95% IC 0.46-0.78; p<0.001)	Mejoría en el T6M 12mts, no mejoría de la clase funcional.	Cefalea, diarrea, náusea y dolor mandibular

Figura 13: Algoritmo terapéutico de la HAP. Adaptado McLaughlin et al (50) y de las Guías ESC/ERS para diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. (1)



5. HIPOTESIS Y OBJETIVOS:

5.1. Hipótesis A. La epidemiología de la hipertensión pulmonar, la estrategia terapéutica y la supervivencia ha cambiado a lo largo de 30 años.

5.2. Hipótesis B. Una adecuada estratificación pronóstica multifactorial y tratamiento oportuno mejora la situación hemodinámica, la función de ventrículo derecho y la supervivencia en los pacientes con hipertensión arterial pulmonar.

5.3. Hipótesis C La atención a través de unidad multidisciplinar en un centro de referencia facilita el alcance más rápido de los estándares de calidad y todas las opciones terapéuticas en este grupo de enfermedades.

5.4. Objetivo principal: Describir los cambios en la epidemiología, implementación de los avances en el ámbito científico y terapéutico en la práctica clínica actual y su repercusión en la supervivencia, en una gran cohorte de pacientes a lo largo de 30 años atendidos en el Centro de Referencia Nacional de Hipertensión Pulmonar Compleja del Hospital Universitario Doce de Octubre. (Hipótesis A y C)

5.5. Objetivos secundarios:

- Determinar el valor predictivo de supervivencia libre de fallecimiento o trasplante de la prueba de esfuerzo cardiopulmonar en combinación con otras variables no invasivas en el seguimiento clínico de pacientes diagnosticados de hipertensión arterial pulmonar. (Hipótesis A y B)

- Describir la evolución de las estrategias terapéuticas disponibles a lo largo de 30 años en el manejo de la hipertensión arterial pulmonar y los factores pronósticos de supervivencia a largo plazo de una cohorte de pacientes diagnosticados y tratados de hipertensión arterial pulmonar en un centro de referencia nacional. (Hipótesis A y B)

- Describir la evolución en lista de espera, supervivencia y complicaciones del trasplante pulmonar en pacientes diagnosticados de hipertensión arterial pulmonar y enfermedad venooclusiva pulmonar. (Hipótesis A y B).

6. METODOLOGIA EN COMUN.

Para la realización de los estudios que conforman la presente tesis Doctoral se incluyeron los pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar del grupo 1 atendidos en la CSUR de Hipertensión Pulmonar Compleja del Hospital Universitario Doce de Octubre desde enero de 1984 hasta diciembre de 2015. La inclusión de pacientes en la base de datos ha sido prospectiva desde el año 2,000 y retrospectiva previamente. Se recogen variables demográficas, clínicas, analíticas, hemodinámicas, de tratamiento y supervivencia. La recogida se realiza en el momento de la llegada del paciente al CSUR y durante su seguimiento, con el consentimiento informado y por escrito del mismo. Se estableció como fecha de diagnóstico el primer cateterismo cardiaco derecho realizado.

Se excluyeron de esta serie de estudios las cardiopatías congénitas en situación de Eisenmenger e hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.

El diagnóstico de HAP se basó en el uso del algoritmo diagnóstico y criterios hemodinámicos reflejado en las guías de práctica clínica según el año del diagnóstico.

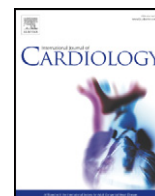
Los pacientes incluidos en la base de datos, participan también en el REHAP (Registro Español de Hipertensión Pulmonar). En el anexo 1 se adjuntan el documento de consentimiento del paciente y su aprobación por el Comité Ético del Hospital Universitario 12 de Octubre.

El CSUR de Hipertensión Pulmonar Compleja ha elaborado los protocolos de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes con hipertensión arterial pulmonar así como con la Unidad de Trasplante Pulmonar del Hospital Universitario Doce de Octubre.

Para alcanzar los objetivos planteados el análisis estadístico ha dado lugar a tres artículos publicados en revistas médicas indexadas. En cada uno de ellos se ha seleccionado el grupo de pacientes y las variables de estudio necesarios del total de pacientes incluidos en el registro del CSUR.

Como autor de esta tesis doctoral, expongo que participé como miembro de la Unidad de HAP del Hospital Universitario 12 de Octubre, participando 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. De la misma forma, participé en el trabajo realizado para acreditarla como CSUR de Hipertensión Pulmonar Compleja y para ser incluida en el *European Reference Center* en HAP. Adicionalmente lideré proyectos de investigación clínica y participo como investigador colaborador y a través del REHAP en los proyectos de financiación pública que dan soporte a la línea de investigación traslacional y clínica de la Unidad.

7. MATERIAL, METODOS Y RESULTADOS. PUBLICACIONES



Letter to the Editor

Predictive value of NT-proBNP combined with exercise capacity variables in pulmonary artery disease: Insights from a Spanish cohort



Carlos A. Quezada-Loaiza^a, Angela Flox-Camacho^a, Alejandro Santos-Lozano^b, Fabian Sanchis-Gomar^{b,*}, Laura González-Saiz^b, Paz Sanz-Ayan^c, Nuria Garatachea^{b,d}, Alejandro Lucia^{b,e}, Pilar Escribano-Subías^a

^a Cardiology Department, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spain

^b Research Institute of Hospital 12 de Octubre ('i + 12'), Madrid, Spain

^c Department of Rehabilitation, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spain

^d Faculty of Health and Sport Science, University of Zaragoza, Huesca, Spain

^e European University, Madrid, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 11 March 2015

Accepted 15 March 2015

Available online 17 March 2015

Keywords:

Pulmonary hypertension

Cardiopulmonary exercise testing

N-terminal pro-B-type natriuretic

Survival

Pulmonary hypertension (PH) is a uniformly progressive, fatal disease characterized by right-ventricle failure and defined by levels of mean pulmonary arterial pressure (mPAP) ≥ 25 mm Hg [1]. The term *pulmonary arterial hypertension* (PAH) implies a patient subset with pre-capillary PH, being levels of pulmonary artery wedge pressure (PAWP) ≤ 15 mm Hg and pulmonary vascular resistance (PVR) > 3 Wood units (WU) [1]. A greater understanding of the disease has led to important therapeutic advances [2]. Yet the mean survival rates of PAH patients at 1, 3, 5 and 7 yrs have been recently estimated at 91%, 74%, 65% and 59%, respectively [3]. Identification of valid predictors of survival is thus of paramount importance to help in monitoring these patients and guiding their treatment.

Non-invasive survival predictors derived from cardiopulmonary exercise testing (CPET) and 6-min walk distance (6MWD) have gained attention in recent years. However, there is yet no consensus on which variable or variable combination is more informative. Here we determined the 2 yr and 4 yr predictive value of CPET-related variables and 6MWD in a relatively large cohort of PAH Spanish patients, representing ~27% of the national registry.

Informed consent was obtained from each patient and the study protocol conformed to the ethical guidelines of the 1975 Declaration of Helsinki as reflected in a priori approval by the institution's human research committee. We performed a cohort-retrospective analysis of PAH patients referred to the '12 de Octubre' Hospital (Madrid, Spain), which is where all assessments took place (June 2006–June 2013) and meeting the following criteria: mPAP ≥ 25 mm Hg, PAWP ≤ 15 mm Hg, PVR > 3 WU, aged > 18 yrs and having performed CPET followed by 6MWD within 1 wk. CPET was performed using an electromagnetically-braked cycle-ergometer adhering to the American Thoracic Society guidelines (ATS/ACCP Statement on Cardiopulmonary exercise testing, 2003) and gas-exchange variables were collected breath-by-breath and averaged over 10 s. 6MWD was measured according to a standardized protocol following ATS guidelines [4].

We compared 6MWD, CPET-variables and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) blood levels among survivors and non-survivors at 2 and 4 yr follow-up from baseline (i.e., from time of CPET), with an unpaired *t*-test. For those variables showing statistical significance at 2 or 4 yrs, we calculated the Receiver–Operator Curve (ROC). The optimal cut-off point for predicting survival was determined by the Youden Index. Areas under the curve (AUC), 95% confidence interval (95% CI), specificity and sensitivity were calculated. Values of AUC = 1, ≥ 0.90 , = 0.80–0.90, = 0.70–0.79 and < 0.70 are indicative of perfect, excellent, good, fair and poor prediction, respectively. Cox proportional hazard analyses were also performed. Kaplan–Meier survival analyses from CPET (right-censored) and from time of diagnosis (left-truncated and right-censored) were calculated for those variables with an AUC > 0.5 .

We followed 148 patients (30% male) during a mean of 2380 (range: 2242–2519) days with the main etiologies being idiopathic (67%), and connective tissue (17%) or congenital heart disease (10%). Their baseline characteristics were: age (mean \pm SD) 49 ± 13 yrs (18–83), WHO-categories I (23%), II (55%), III (21%) and IV (1%), NT-proBNP (mean interquartile range) = $602(66\text{--}792)$ pg/ml, 6MWD = 474 ± 100 m, and peak oxygen uptake (VO_2 peak) = 17 ± 6 ml/kg/min. Treatment strategies were standardized with main medications at baseline being diuretics (57% of patients), anticoagulants (81%), digoxin

* Corresponding author at: Research Institute of Hospital 12 de Octubre ('i + 12'), Avda. de Córdoba s/n, 28041 Madrid, Spain.

E-mail address: fabian.sanchis@uv.es (F. Sanchis-Gomar).

Table 1
Receiver operating characteristic (ROC) results over the study period.

		Follow-up	Cut-off	AUC	95% CI	p-Value	Standard error	Sensitivity (%)	Specificity (%)
Survival	VO _{2peak} (ml/kg/min)	2 yrs	≥ 15	0.64	(0.53,0.76)	0.07	0.06	61	73
		4 yrs	≥ 15	0.70	(0.59,0.80)	0.01	0.05	67	74
	6MWD (m)	2 yrs	≥ 463	0.71	(0.59,0.82)	0.01	0.06	57	87
		4 yrs	≥ 464	0.73	(0.62,0.83)	<0.01	0.05	56	90
	Peak watts	2 yrs	≥ 63	0.68	(0.57,0.80)	0.03	0.06	41	93
		4 yrs	≥ 68	0.66	(0.54,0.76)	0.04	0.06	30	100
P _{ET} CO ₂ @AT (mm Hg)	4 yrs	≥ 30	0.72	(0.58,0.85)	<0.01	0.07	62	81	
Non-survival	NT-proBNP (pg/ml)	2 yrs	≥ 917	0.82	(0.73,0.92)	<0.01	0.05	77	80
		4 yrs	≥ 914	0.79	(0.69,0.89)	<0.01	0.05	75	77
	VE/VCO ₂ @AT	2 yrs	≥ 39	0.70	(0.55,0.86)	0.01	0.08	71	76
		4 yrs	≥ 39	0.71	(0.57,0.85)	0.01	0.07	63	78

Abbreviations: 6MWD, six minute walk distance; 95% CI, 95% confidence interval; AT, anaerobic threshold; AUC, area under the curve; NT-ProBNP, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; P_{ET}CO₂@AT, end-tidal pressure of carbon dioxide at anaerobic threshold; VE/VCO₂@AT, ventilatory equivalent for carbon dioxide at anaerobic threshold; VO_{2peak}, peak oxygen uptake. Significant p-values are in bold.

(11%), oxygen supplementation (25%), prostacyclin analogues (39%), bosentan/sitaxsetan (45%) and sildenafil (59%).

Thirteen patients died [heart failure (n = 8), infection (n = 1), sudden death (n = 1), cerebral vascular accident (n = 1), or unknown reason (n = 2)] and 6 were scheduled for lung transplantation over the 4 yr follow-up. The best predictor was the NT-proBNP, which showed good and fair ability for predicting non-survival at 2 (≥ 917 pg/ml) and 4 yrs (≥ 914 pg/ml), respectively (Table 1). None of the equations defined by further logistic regression analysis for combinations of the different exercise-related variables proved better predictors of 2 or 4 yr survival (all AUC < 0.75) than these variables individually (data not shown for simplicity purposes).

Univariate Cox proportional hazard analyses revealed the following significant hazard ratio (HR) values at 2 yrs: HR = 0.67(95% CI: 0.46–0.97; p = 0.036) for every 12-watt increase in peak watts during CPET; HR = 1.07(95% CI: 1.00–1.10; p = 0.020) for the ventilatory equivalent of carbon dioxide at the anaerobic threshold (VE/VCO₂@AT); HR = 0.84(95% CI: 0.73–0.94; p = 0.008) for every 30-meter increase in 6MWD; and HR = 1.25(95% CI: 1.10–1.42; p < 0.001) for every 300 pg/ml increase in NT-proBNP. At 4 yrs, a significant HR was

found for the abovementioned quantitative changes in peak watts [HR = 0.72(95% CI: 0.52–1.00; p = 0.050)], 6MWD [HR = 0.84(95% CI: 0.743–0.942); p = 0.003] and NT-proBNP [HR = 1.215(95% CI: 1.07–1.37); p = 0.001], as well as for VE/VCO₂@AT [HR = 1.063(95% CI: 1.01–1.12); p = 0.014] and end-tidal pressure of carbon dioxide at the anaerobic threshold (P_{ET}CO₂@AT) [HR = 0.95(95% CI: 0.91–0.99); p = 0.025]. In multivariate Cox analyses, 300 pg/ml-increases in NT-proBNP yielded a significant HR value, at both 2 yrs [HR = 1.20(95% CI: 1.01–1.42); p = 0.026] and 4 yrs [HR = 1.30(95% CI: 1.04–1.63); p = 0.017]. Backward and forward stepwise analyses yielded the same results.

Kaplan–Meier survival analyses showed that patients with both NT-proBNP < 914 pg/ml and P_{ET}CO₂@AT ≥ 30 mm Hg [87%(65–91)] had a significantly better prognosis over the 4 yr follow-up (p < 0.05) than those with other value combinations (Fig. 1, left panel). No events were, in fact, registered for those patients (n = 47) with NT-proBNP and P_{ET}CO₂@AT values below and above such cut-offs, respectively. Patients with both NT-proBNP < 914 pg/ml and VE/VCO₂@AT < 39 [98%(87–99)] had a significantly better prognosis over the 4 yr follow-up (p < 0.05) than those with other value combinations (Fig. 1, right panel).

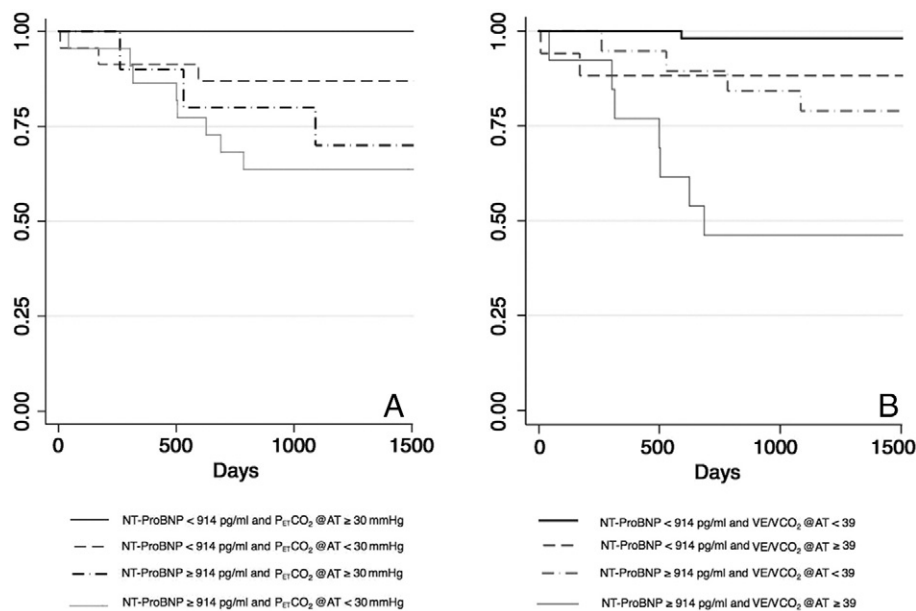


Fig. 1. 4 yr Kaplan–Meier survival curves. Abbreviations: NT-proBNP, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; P_{ET}CO₂@AT, end-tidal pressure of carbon dioxide at anaerobic threshold; VE/VCO₂@AT, ventilatory equivalent for carbon dioxide at anaerobic threshold.

It is urgent to determine useful indicators of mid/long-term survival in large PAH patient cohorts. In this regard, our study is the first of this type in a Spanish cohort and had a comparatively large sample size and a long follow-up with regard to most previous investigations in the field [5–8]. The main insights obtained from our results are three-fold: (1) the NT-proBNP proved better predictor of 2 or 4 yr survival than exercise-related variables, although the $P_{ET}CO_2@AT$ can also provide useful information regarding 4 yr-survival (combining good specificity/sensitivity with a fair predictive potential); (2) the combination of NT-proBNP < 914 pg/ml and $P_{ET}CO_2@AT \geq 30$ mm Hg had prognostic value over the 4 yr-period; and (3) there does not seem to be a potential algorithm combining 6MWD/CPET variables showing a better predictive capacity compared with individual variables separately, and certainly not compared with NT-proBNP. On the other hand, despite the simplicity and widespread use of the 6MWD, its cut-off value to differentiate survivors vs. non-survivors was not sensitive along time in our cohort, showing a similar value to predict 2 and 4 yr survival. A certain 'ceiling effect' in 6MWD may mask treatment efficacy [9,10] and there is yet not a clear consensus about the use of a predictive threshold value.

Conflict of interest

The authors report no relationships that could be construed as a conflict of interest.

References

- [1] M.M. Hoeper, H.J. Bogaard, R. Condliffe, et al., Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension, *J. Am. Coll. Cardiol.* 62 (2013) D42–D50.
- [2] M. Gomberg-Maitland, T.M. Bull, R. Saggar, et al., New trial designs and potential therapies for pulmonary artery hypertension, *J. Am. Coll. Cardiol.* 62 (2013) D82–D91.
- [3] R.L. Benza, D.P. Miller, R.J. Barst, et al., An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL Registry, *Chest* 142 (2012) 448–456.
- [4] G.H. Guyatt, M.J. Sullivan, P.J. Thompson, et al., The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure, *Can. Med. Assoc. J.* 132 (1985) 919–923.
- [5] R.J. Oudiz, R. Midde, A. Hovnesyan, et al., Usefulness of right-to-left shunting and poor exercise gas exchange for predicting prognosis in patients with pulmonary arterial hypertension, *Am. J. Cardiol.* 105 (2010) 1186–1191.
- [6] H. Groepenhoff, A. Vonk-Noordegraaf, A. Boonstra, et al., Exercise testing to estimate survival in pulmonary hypertension, *Med. Sci. Sports Exerc.* 40 (2008) 1725–1732.
- [7] R. Wensel, D.P. Francis, F.J. Meyer, et al., Incremental prognostic value of cardiopulmonary exercise testing and resting haemodynamics in pulmonary arterial hypertension, *Int. J. Cardiol.* 167 (2013) 1193–1198.
- [8] M. Schwaiblmair, C. Faul, W. von Scheidt, T.M. Berghaus, Ventilatory efficiency testing as prognostic value in patients with pulmonary hypertension, *BMC Pulm. Med.* 12 (2012) 23.
- [9] L.J. Rubin, Treatment of pulmonary arterial hypertension due to scleroderma: challenges for the future, *Rheum. Dis. Clin. N. Am.* 34 (2008) 191–197.
- [10] A.E. Frost, D. Langleben, R. Oudiz, et al., The 6-min walk test (6 MW) as an efficacy endpoint in pulmonary arterial hypertension clinical trials: demonstration of a ceiling effect, *Vasc. Pharmacol.* 43 (2005) 36–39.

Original article

Trends in Pulmonary Hypertension Over a Period of 30 Years: Experience From a Single Referral Centre



Carlos Andrés Quezada Loaiza,^a María Teresa Velázquez Martín,^b Carmen Jiménez López-Guarch,^{b,c} María José Ruiz Cano,^d Paula Navas Tejedor,^e Patricia Esmeralda Carreira,^f Ángela Flox Camacho,^b Alicia de Pablo Gafas,^g Juan Francisco Delgado Jiménez,^{b,c} Miguel Ángel Gómez Sánchez,^{h,i} and Pilar Escribano Subías^{b,c,*}

^a Unidad Multidisciplinar de Hipertensión Pulmonar, Servicio de Neumología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spain

^b Unidad Multidisciplinar de Hipertensión Pulmonar, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spain

^c CIBER de Enfermedades Cardiovasculares, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain

^d Herz-und Diabetes Zentrum NRW, Ruhr-Universität Bochum, Bad Oeynhausen, Germany

^e Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain

^f Unidad Multidisciplinar de Hipertensión Pulmonar, Servicio de Reumatología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spain

^g Unidad de Trasplante Pulmonar, Servicio de Neumología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spain

^h Servicio de Cardiología, Hospital Nuestra Señora del Prado, Talavera de la Reina, Toledo, Spain

ⁱ CIBER de Enfermedades Respiratorias, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain

Article history:

Received 22 March 2016

Accepted 21 December 2016

Available online 26 April 2017

Keywords:

Survival

Pulmonary hypertension

Reference center

ABSTRACT

Introduction and objectives: Pulmonary arterial hypertension (PAH) is characterized by increased pulmonary vascular resistance, right ventricular dysfunction and death. Despite scientific advances, is still associated with high morbidity and mortality. The aim is to describe the clinical approach and determine the prognostic factors of patients with PAH treated in a national reference center over 30 years.

Methods: Three hundred and seventy nine consecutive patients with PAH (January 1984 to December 2014) were studied. Were divided into 3 periods of time: before 2004, 2004–2009 and 2010–2014. Prognostic factors (multivariate analysis) were analyzed for clinical deterioration.

Results: Median age was 44 years (68.6% women), functional class III–IV: 72%. An increase was observed in more complex etiologies in the last period of time: Pulmonary venoocclusive disease and portopulmonary hypertension. Upfront combination therapy significantly increased (5% before 2004 vs 27% after 2010; $P < .05$). Multivariate analysis showed prognostic significance in age, sex, etiology and combined clinical variables as they are independent predictors of clinical deterioration ($P < .05$). Survival free from death or transplantation for the 1st, 3rd and 5th year was 92.2%, 80.6% and 68.5% respectively. The median survival was 9 years (95% confidence interval, 7.532–11.959)

Conclusions: The PAH is a heterogeneous and complex disease, the median survival free from death or transplantation in our series is 9 years after diagnosis. The structure of a multidisciplinary unit PAH must adapt quickly to changes that occur over time incorporating new diagnostic and therapeutic techniques.

© 2017 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

La evolución de la hipertensión arterial pulmonar a lo largo de 30 años: experiencia de un centro de referencia

RESUMEN

Introducción y objetivos: La hipertensión arterial pulmonar (HAP) se caracteriza por aumento de resistencias vasculares pulmonares, disfunción progresiva del ventrículo derecho y muerte. A pesar de los avances, sigue asociada a alta morbimortalidad. El objetivo del estudio es describir el tratamiento de esta enfermedad y determinar factores pronósticos de pacientes con HAP tratados en un centro de referencia nacional a lo largo de 30 años.

Métodos: Se estudió a 379 pacientes consecutivos diagnosticados de HAP (enero de 1984–diciembre de 2014). Se los distribuyó en 3 intervalos de tiempo: previo a 2004, 2004–2009 y 2010–2014, y se analizaron los factores pronósticos de deterioro clínico.

Resultados: La mediana de edad de los pacientes es 44 años (el 68,6% eran mujeres) y estaban en clase funcional III–IV el 72%. Se observó un incremento en etiologías más complejas: enfermedad venooclusiva

Palabras clave:

Supervivencia

Hipertensión pulmonar

Centro de referencia

SEE RELATED CONTENT:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rec.2017.04.008>, Rev Esp Cardiol. 2017;70:901–904.

* Corresponding author: Unidad Multidisciplinar de Hipertensión Pulmonar, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Avda. de Córdoba s/n, 28041 Madrid, Spain.

E-mail address: pilar.escribano.subias@gmail.com (P. Escribano Subías).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rec.2016.12.044>

1885-5857/© 2017 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

e hipertensión portopulmonar en el último periodo. La terapia combinada de inicio aumentó (el 5% previo a 2004 frente al 27% posterior a 2010; $p < 0,05$). El análisis multivariable mostró como factores independientes de deterioro clínico edad, sexo, etiología y variables combinadas ($p < 0,05$). La supervivencia libre de muerte o trasplante al primero, el tercero y el quinto año fueron del 92,2, el 80,6 y el 68,5% respectivamente. La mediana de supervivencia fue 9 años (intervalo de confianza del 95%, 7,532–11,959).

Conclusiones: La HAP es una enfermedad heterogénea y compleja. La mediana de supervivencia libre de muerte o trasplante en nuestra serie es 9 años. La estructura de una unidad multidisciplinaria de HAP debe adaptarse con rapidez a los cambios que se producen en el tiempo incorporando nuevas técnicas diagnósticas y terapéuticas.

© 2017 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Abbreviations

6MWT: 6-minute walk test
 FC: functional class
 LT: lung transplantation
 PAH: pulmonary arterial hypertension
 PVOD: pulmonary venoocclusive disease

INTRODUCTION

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is defined as a group of diseases characterized by a progressive increase in pulmonary vascular resistance that leads to right ventricular failure and death. Prognosis is determined by the pathophysiological interaction between the rate of progression of obstructive changes in the pulmonary microcirculation and the adaptive response of the right ventricle. The main known prognostic factor in this disease is the extent of right ventricular dysfunction.

Pulmonary arterial hypertension is a rare disease with an estimated prevalence in different registries of between 15 and 26 cases per million population older than 14 years.¹ Thanks to the scientific community's efforts, more than 30 multicenter clinical trials have been designed and conducted,² which have allowed the development of 5 drug classes: prostacyclin analogues, phosphodiesterase-5 inhibitors, guanylate cyclase stimulators, prostacyclin receptor agonists, and endothelin receptor antagonists. These drugs, along with diagnostic and prognostic advances, have revolutionized PAH treatment, as reflected in 3 clinical practice guidelines that encompass the accumulated scientific evidence, published in 2004, 2009, and 2015, respectively.^{3–5}

Previously, lung transplantation (LT) was the only treatment available, but following the discovery of various specific drugs, LT is now the final treatment option for patients who do not respond to pharmacological therapy.³ Despite advances, PAH remains a disease with a high associated morbidity and mortality, with a 5-year survival of 65% in Spain.¹

The aim of our study was to describe the changes in therapeutic strategies and determine the prognostic factors and long-term survival of a cohort of patients with a diagnosis of PAH, in a national referral center, over a period of 30 years.

METHODS

Study Design and Population

This was an ambispective observational cohort study of patients diagnosed with group 1 PAH (idiopathic, familial, or hereditary PAH, forms associated with connective tissue disease,

human immunodeficiency virus [HIV], portal hypertension, rapeseed oil, congenital heart disease, pulmonary veno-occlusive disease, and other less common causes [Osler-Weber-Rendu and hemolytic anemia]) from January 1984 to December 2014, who were treated at the Pulmonary Hypertension Multidisciplinary Unit of the *Hospital Universitario 12 de Octubre*. The *Hospital Universitario 12 de Octubre* Ethics Committee approved the study. Patients seen from the year 2000 onwards were prospectively included in the database; those seen prior to the year 2000 were retrospectively included. Date of diagnosis was defined as the first right heart catheterization performed. We excluded congenital heart diseases with Eisenmenger syndrome and chronic thromboembolic pulmonary hypertension (Figure 1).

Patients were divided according to 3 time intervals, to coincide with the guidelines available for each period (European Society of Cardiology/European Respiratory Society guidelines) as follows:

- Diagnosis prior to 1 January 2004.
- From 1 January 2004 to 31 December 2009 (2004 guidelines).⁴
- From 1 January 2010 to 31 December 2014 (2009 guidelines).⁵

Diagnosis of PAH was based on a diagnostic algorithm and the hemodynamic criteria recommended in the guidelines from each period.

The following variables were analyzed at diagnosis: demographic data, PAH etiology, functional class (FC), 6-minute walk test (6MWT), right atrial pressure, cardiac output, mean pulmonary artery pressure, pulmonary vascular resistance, pericardial effusion, and initial treatment. The event “clinical deterioration” was defined by the first event to occur: death, inclusion on the LT waiting list, or atrial septostomy.

Statistical Analysis

Descriptive results are presented as frequency and percentage for qualitative variables and mean \pm standard deviation or median [interquartile range] for quantitative variables. To calculate the statistical significance ($P < .05$) of comparisons for qualitative variables between groups, the Fisher exact test was used. For quantitative variables with normal distribution, we used the Student *t* test, and analysis of variance for independent groups when 2 or more groups were being compared. Nonparametric tests were used when the variable did not follow a normal distribution.

To identify the parameters that were “predictors of clinical deterioration”, bivariate analysis was performed for each variable regarding the time until deterioration; Kaplan-Meier curves and the log-rank test were used to compare the curves. Subsequently, those variables that were statistically significant ($P < .05$) in the bivariate analyses were selected and included in the multivariate Cox regression model for time until deterioration.

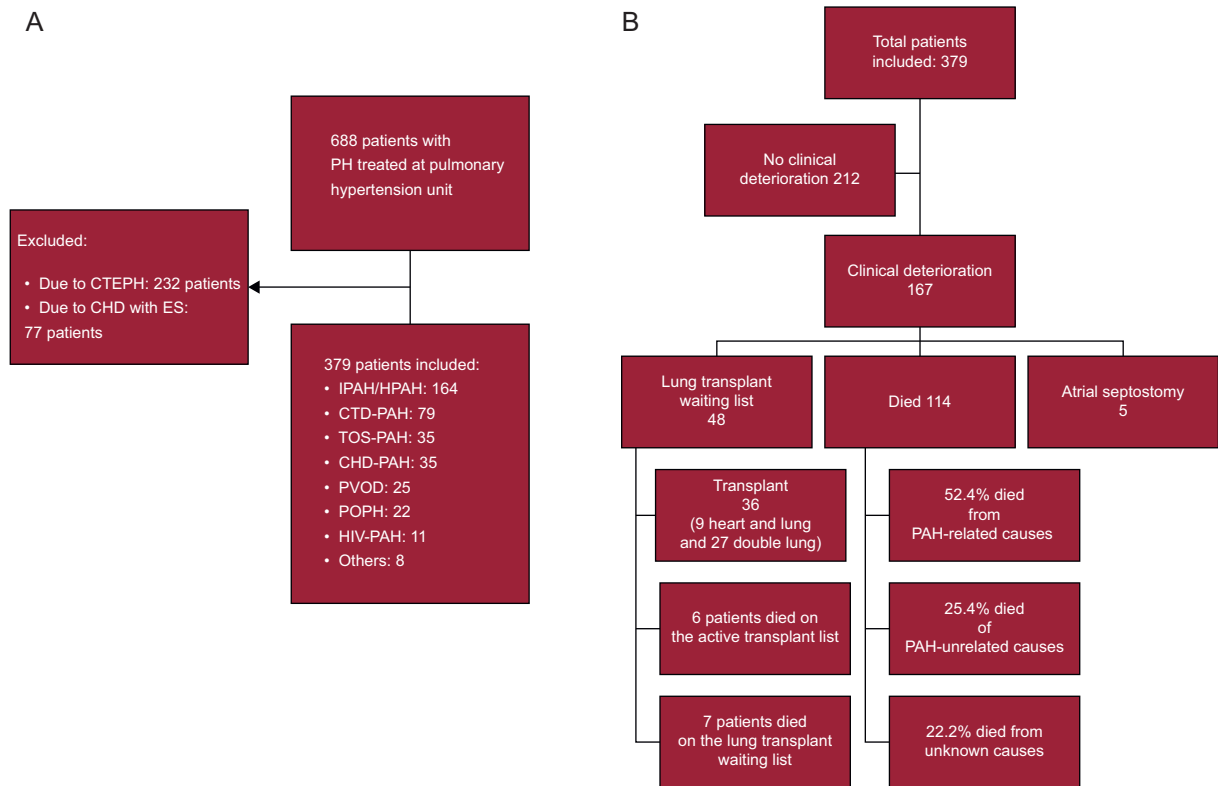


Figure 1. Flow diagram of patients and clinical deterioration. A: distribution of patients. B: distribution of clinical deterioration. CHD, congenital heart disease; CTD, connective tissue disease; CTEPH, chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension; ES, Eisenmenger syndrome; HIV, human immunodeficiency virus; HPAH, hereditary pulmonary artery hypertension; IPAH, idiopathic pulmonary artery hypertension; PAH, pulmonary arterial hypertension; PH, pulmonary hypertension; POPH, portopulmonary hypertension; PVOD, pulmonary veno-occlusive disease; TOS, toxic oil syndrome.

To determine if etiology was a prognostic factor, we grouped etiologies according to the median survival obtained on the Kaplan-Meier curves such that there were no significant differences between the etiologies forming each group. The first group comprised idiopathic PAH/hereditary PAH/rapeseed oil-associated PAH/congenital heart disease-associated PAH and HIV-associated PAH (median survival, 11.9 years; 95% confidence interval [95%CI], 8.4–18.1 years); the second group comprised PAH associated with connective tissue disease/portopulmonary hypertension/other (median survival, 5.9 years; 95%CI, 4.4–8.1 years); and group 3 comprised those with PVOD (median survival, 2.5 years; 95%CI, 1.2–7.1 years). The Kaplan-Meier graphs of this analysis are available in the [Figure of the supplementary material](#).

Taking into account the most recent clinical practice guidelines,⁶ we established composite criteria as predictors of clinical deterioration, which combined FC and 6MWT distance or right atrial pressure. The criteria were defined as follows: criterion 1, FC III or IV with 6MWT < 475 m; criterion 2, FC III or IV with right atrial pressure > 8 mmHg. Finally, variables with a *P*-value < .05 in the multivariate model were selected as prognostic factors. The final result shows the relative risk (hazard ratio [HR]) and 95%CI. The C-index was used to calculate the concordance rate between the multivariate model prediction and the observed result for the whole sample.

RESULTS

Of a total of 688 patients seen in our unit, 379 met the inclusion criteria for analysis ([Figure 1A](#)). [Figure 1B](#) shows the breakdown of clinical deterioration. [Table 1](#) shows the main

characteristics at diagnosis. [Table 2](#) shows the differences by time period. The distribution of etiologies by diagnosis period shows a constant presence of idiopathic/hereditary PAH over time; a concentration of rapeseed oil-associated PAH is seen prior to 2004, as well as an increase in PVOD, congenital heart disease-associated PAH, and portopulmonary hypertension over time. The distribution of etiologies by age percentile ([Figure 2](#)) shows a decrease in idiopathic/hereditary PAH, congenital heart disease-associated PAH, and rapeseed oil-associated PAH as age increases. In patients older than 56 years, an increase was noted in forms associated with connective tissue disease (92% scleroderma). Genetic study was introduced in 2011, and genetic mutations were detected in 65% of familial forms of the disease and 18% of cases of sporadic idiopathic PAH. All patients with familial PVOD had a mutation in the eukaryotic initiation factor-2 kinase A4 (EIF2KA4) gene.

Initial treatment with prostanoid monotherapy has decreased over time; since the introduction of oral therapy, it has been restricted to patients with a high risk profile. Patients were treated with prostacyclins for a median of 7.9 years [3.8–13.2 years] before clinical deterioration ([table 2](#)). Initial combined treatment increased (2.3%, 10%, and 27.2% in the first, second, and third periods, respectively) (*P* < .05).

Forty-eight patients were put on the transplant waiting list, and 36 transplants were performed: 9 heart and lung and 27 double lung transplants ([Figure 1B](#)). Of the patients included on the transplant waiting list, 22%, 43%, and 35% were diagnosed in the first, second, and third period, respectively (*P* < .05). All patients were treated with systemic prostacyclins prior to their inclusion on the transplant waiting list (except patients with PVOD). The number and type of transplant varied for each period:

Table 1
Baseline Characteristics

Patients, no.	379
Sex	
Female	260 (69)
Clinical classification of PAH	
Congenital heart disease	33 (9)
Connective tissue disease	79 (21)
PVOD	25 (7)
Portopulmonary hypertension	22 (6)
Idiopathic	164 (43)
Toxic oil	35 (9)
HIV	11 (3)
Other etiologies	10 (3)
Age at diagnosis, y	44 [34-56]
Follow-up time, y	5 [2-8]
6MWT, meters	396 [325-475]
Hemodynamic parameters	
Mean pulmonary artery pressure, mmHg	56 ± 15
Right atrial pressure, mmHg	9 ± 5
PVR, WU	13 ± 7
CI (L/min/m ²)	2 ± 0.8
Functional class	
I-II	105 (28)
III-IV	274 (72)
Echocardiography	
Pericardial effusion	54 (14)
Type of treatment	
Monotherapy	321 (85)
Dual therapy	42 (11)
Triple therapy	6 (2)

6MWT, 6-minute walk test; HIV, human immunodeficiency virus; PAH, pulmonary arterial hypertension; PVOD, pulmonary veno-occlusive disease; PVR, pulmonary vascular resistance; WU, Wood Units.

Unless otherwise indicated, data are expressed as n (%), mean ± standard deviation or median [interquartile range].

14% (2 heart and lung and 3 double lung), 17% (5 heart and lung and 1 double lung), and 69% (all double lung) of all transplants occurred in the first, second, and third period, respectively. Lung transplantation has been performed in our hospital since 2011, and 1 patient with biventricular dysfunction was referred to another hospital for assessment for heart and lung transplant and was still on the waiting list at the end of our study follow-up.

Survival Analysis and Prognostic Factors

Median follow-up was 4.5 years [2.2–8.2 years] and 14 patients (4%) were lost to follow-up. Figure 3 contains the variables that showed a significant difference in clinical deterioration in the bivariate analysis and were later included in the multivariate analysis. Survival free from clinical deterioration was higher in women, patients younger than 56 years, patients with right atrial pressure < 8 mmHg, with 6MWT > 475 m, and those in FC I-II (Figure 3). In terms of PAH etiology, group 3 had the worst survival (Figure 3C). The median survival free from transplant or death was 9 years (95%CI, 7.532–11.959 years). Figure 4A shows the data on survival free from clinical deterioration (91.9%, 80.1%, and 67.6% at the first, third, and fifth year, respectively) with a median survival of 8.2 years (95%CI, 7.0–11.6 years).

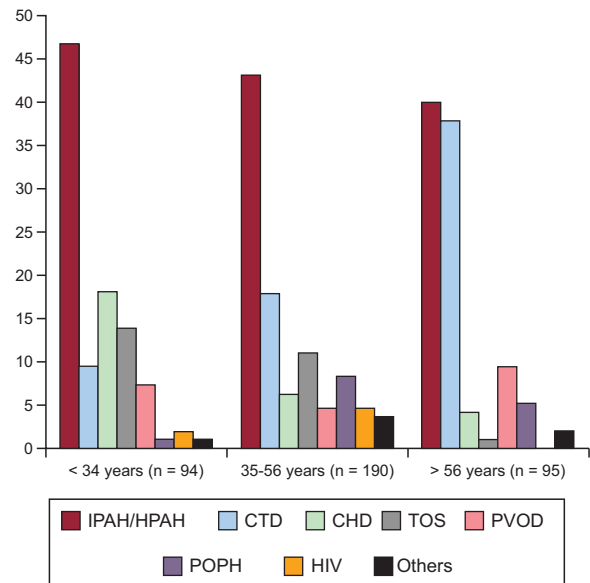


Figure 2. Distribution of patients by age percentile. CHD, congenital heart disease; CTD, connective tissue disease; HIV, human immunodeficiency virus; HPAH, hereditary pulmonary artery hypertension; IPAH, idiopathic pulmonary arterial hypertension; PAH, pulmonary arterial hypertension; POPH, portopulmonary hypertension; PVOD, pulmonary veno-occlusive disease; TOS, toxic oil syndrome.

Figure 4B shows the survival free from death or transplant in the first, third, and fifth year, which were 92.2%, 80.6%, and 68.5%. Cause of death was PAH-related in 52.4% (79% of these heart failure and 21% sudden death), in 25.4% it was unrelated to PAH (18% infections and 12% neoplasia), and in 22.2% cause of death was undetermined. Table 3 shows the multivariate analysis of prognostic factors for clinical deterioration. The C-statistic for the multivariate model was 0.8 (95%CI, 0.66–0.91).

DISCUSSION

Our study is the first published series that reflects changes in PAH treatment over a 30-year period. It includes a consecutive cohort of patients with PAH treated in a national referral center with a high patient volume and provides information on survival > 5 years. Over the 3 decades, the causes of PAH have changed. Prior to 2004, there was a concentration of rapeseed oil-associated PAH, and of note is the diagnosis of new cases of this etiology in the most recent period, a long time after exposure. There was concentration of more complex patients after 2010; the most notable changes were the increases in PVOD and portopulmonary hypertension. These changes have created new demands, and with them has come the necessary adaptation of the pulmonary hypertension screening unit, which now offers portopulmonary hypertension screening in patients who are candidates for liver transplant, screening for scleroderma-associated PAH, genetic study in our population, and the transplant program, which started in 2011. Earlier diagnosis has been made possible due to the multidisciplinary work on screening patient populations with diseases associated with PAH and relatives of patients with hereditary forms of the disease. After 2004, the hemodynamic severity decreased and the FC at the time of diagnosis improved. Thus we found, as has been the experience of other groups,^{7,8} that early diagnosis and early intervention in PAH can translate to better long-term results.

Table 2
Baseline Characteristics by Time Period of Diagnosis

	> 2004	2004-2009	< 2010	P
Patients, no.	128	170	81	
<i>Sex</i>				
Male	34 (26.6)	52 (30.6)	33 (40.7)	.041
Age at diagnosis, y	40.1 [31.3-52.8]	45.1 [34.8-58.9]	44.4 [34.9-57.0]	NS
6MWT, meters	375 [311-450]	410 [338/480]	420 [338/520]	.0008
<i>Clinical classification of PAH, %</i>				
IPAH	43.8	45.9	37.0	NS
CTD-PAH	19.5	21.2	22.2	NS
TOS-PAH	20.3	2.9	4.9	< .05
CHD-PAH	5.5	10.5	9.9	NS
PVOD	3.9	7.1	9.9	< .05
POPH	0.8	7.1	11.1	< .05
HIV-PAH	3.1	4.1	0.0	NS
Other etiologies	3.1	1.2	4.9	NS
<i>Hemodynamics</i>				
mPAP, mmHg	59.5 ± 13.7	54.4 ± 15.1	56.2 ± 14.5	.0476
RAP, mmHg	9.3 ± 5.7	7.7 ± 4.8	9.3 ± 5.6	NS
PVR, WU	15.6 ± 8.0	12.2 ± 6.6	11.7 ± 6.1	< .0001
CI (L/min/m ²)	2.1 ± 0.8	2.5 ± 0.7	2.5 ± 0.9	.0011
<i>Functional class</i>				
I-II	15 (11.7)	56 (32.9)	34 (42)	< .0001
III-IV	113 (88.3)	114 (67.1)	47 (58)	< .0001
<i>Echocardiography</i>				
Pericardial effusion	13 (10.2)	24 (14.2)	17 (21.0)	.0353
<i>Treatment</i>				
None	8 (6.3)	0 (0.0)	2 (2.5)	NS
Monotherapy	117 (91.4)	150 (88.2)	54 (66.7)	< .05
Dual therapy	3 (2.3)	17 (10.0)	22 (27.2)	< .05
Triple therapy	0.0	3 (1.8)	3 (3.7)	NS
<i>Other treatments</i>				
Septostomy	1 (0.8)	2 (1.0)	2 (2.0)	NS
Lung transplant	2 (1)	4 (2)	21 (25)	< .005
Heart and lung transplant	2 (1)	7 (4)	0	< .005
<i>Type of dual therapy</i>				
Patients, no.	3	17	22	
Oral dual therapy	0 (0.0)	11 (64.7)	19 (86.4)	< .05
Dual therapy with prostanoids	3 (100.0)	6 (35.3)	3 (13.6)	< .05

6MWT, 6-minute walk test; CHD, congenital heart disease; CI, cardiac index; CT, connective tissue disease; HIV, human immunodeficiency virus; IPAH, idiopathic pulmonary artery hypertension; mPAP, mean pulmonary artery pressure; NS, not significant; PAH, pulmonary arterial hypertension; POPH, portopulmonary hypertension; PVOD, pulmonary veno-occlusive disease; PVR, pulmonary vascular resistance; RAP, right atrial pressure; TOS, toxic oil syndrome; WU, Wood units.
Unless otherwise indicated, data are expressed as no. (%), mean ± standard deviation, or median [interquartile range].

Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension

This was the most common etiology. The median age at diagnosis of 44 years remained unchanged over time. In contrast, the COMPERA registry⁸ (2007-2012) and the United Kingdom registry⁹ (2001-2009) showed a median age at diagnosis of 71 and 62 years, respectively. This could be explained by fewer referrals of older patients to our hospital in recent years, related to the greater number of PAH units in Spain.

The median survival free from death or transplant was 11 years, longer than the 7 years reported by the REVEAL registry.⁶ Advanced age, FC III or IV, and the distance achieved in the 6MWT have been reported as established prognostic factors in patients with idiopathic PAH.⁶ In our study, the patients were younger, had better FC, and achieved a longer distance in the 6MWT, and

prostacyclin use was greater; these factors could have contributed to the observed survival differences.

Connective Tissue Disease-associated Pulmonary Arterial Hypertension

In our study, 50% of patients older than 56 years had connective tissue disease-associated PAH; 92% of these had scleroderma. In the REVEAL registry,¹⁰ as in our series, patients with scleroderma had a mean age of 62 years and were the most prevalent group among patients older than 50 years. In patients with scleroderma-associated PAH in our series, survival in the first year was 81%, comparable to that described in the REVEAL registry.¹⁰ This one-year mortality close to 20%—which

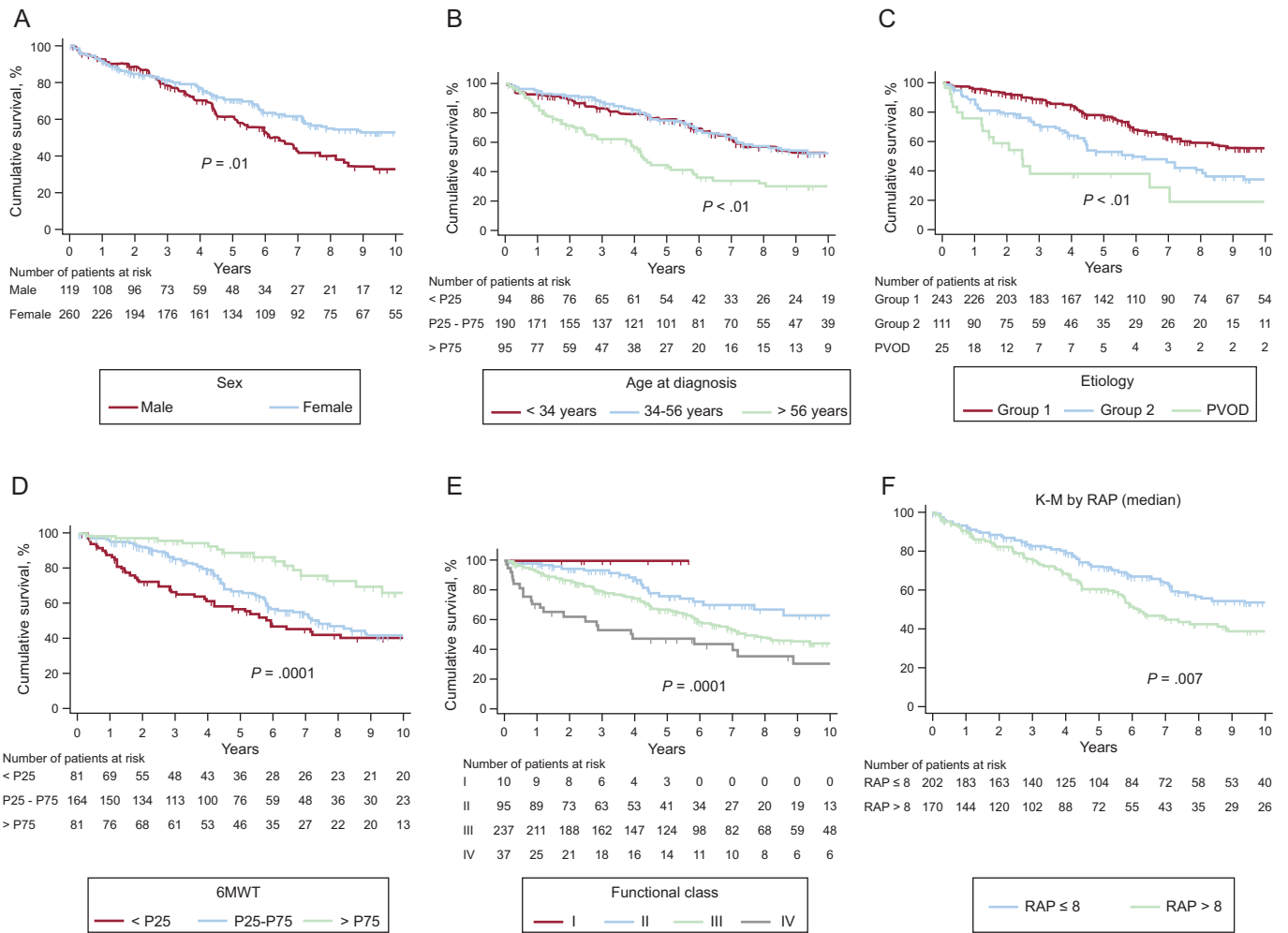


Figure 3. Bivariate analysis of clinical deterioration A: sex. B: age. C: grouped etiologies. D: distance achieved on 6MWT. E: functional class. F: right atrial pressure. 6MWT, 6-minute walk test; PVOD, pulmonary veno-occlusive disease; RAP, right atrial pressure.

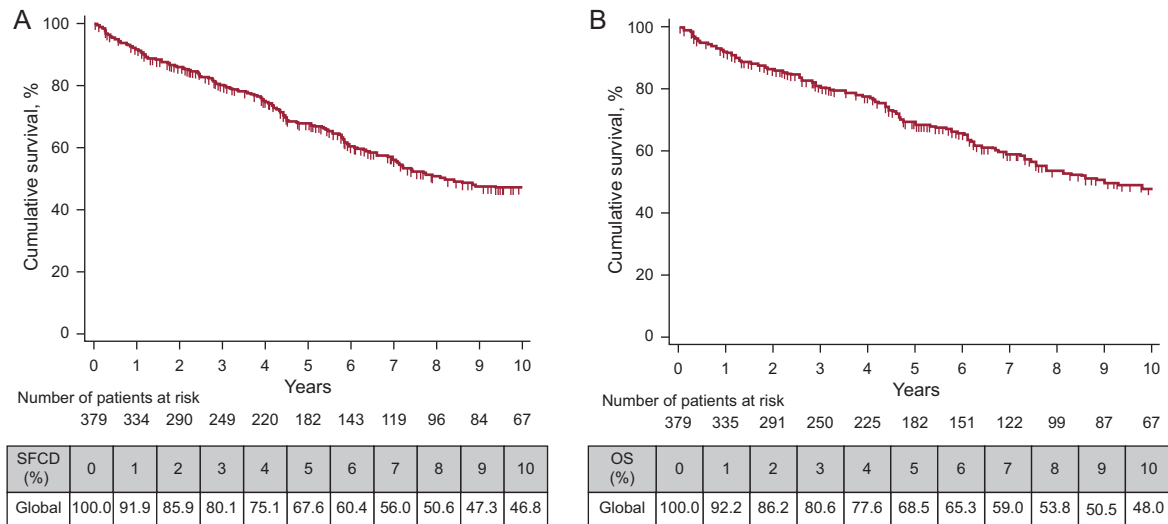


Figure 4. Survival. A: survival free from clinical deterioration (SFCD). B: survival free from death or transplant. OS, overall survival.

should act as a red flag to the medical community—led to the proposal of new screening¹¹ and treatment protocols; our unit implemented these last year. Early diagnosis is key to improve survival.¹²

Rapeseed Oil-associated Pulmonary Arterial Hypertension

The toxic oil syndrome epidemic related to the ingestion of denatured rapeseed oil occurred in 1981 and affected around

Table 3

Multivariate Analysis: Prognostic Factors for Clinical Deterioration at the Time of Diagnosis

	HR (95%CI)	P
<i>Demographic variables</i>		
Male	1.52 (1.09-2.12)	.0142
Age > 56 years	1.95 (1.38-2.77)	.0002
Etiology (omnibus)		.0003 ^a
Group 2 etiology (CTD-PAH, POPH, others)	1.51 ^b (1.06-2.14)	.0221
Group 3 etiology (PVOD)	2.87 ^b (1.67-4.92)	.0001
<i>Composite criteria</i>		
Criterion 1 ^c	1.46 (1.03-2.07)	.0334
Criterion 2 ^d	1.59 (1.15-2.20)	.0047

6MWT, 6-minute walk test; 95%CI, 95% confidence interval; CTD, connective tissue disease; FC, functional class; HIV, human immunodeficiency virus; HR hazard ratio; PAH, pulmonary arterial hypertension; POPH, portopulmonary hypertension; PVOD, pulmonary veno-occlusive disease; RAP, right atrial pressure.

^a Omnibus *P*-value.

^b HR with reference to PAH group 1 etiology (idiopathic, hereditary, rapeseed oil, congenital heart disease, HIV).

^c Criterion 1: FC III or IV with 6MWT < 475 m.

^d Criterion 2: FC III or IV with RAP > 8 mmHg.

20 000 people. Approximately 20% of those affected developed PAH, with apparent complete spontaneous remission in many of them; a small percentage developed a chronic severe form.¹ Our hospital centralized the follow-up of patients with this type of PAH; 74% of the cases were diagnosed prior to 2004. However, new diagnoses continue to be made, some of which have intervals between exposure and PAH onset of more than 30 years. Such latency periods of variable duration are also described in the development of PAH after ingestion of anorexigens: in a series from the French registry, 44% of patients¹³ were diagnosed more than 5 years after exposure to the drug. Therefore, a history of ingesting rapeseed oil will be present in our setting and must be identified as a risk factor particular to Spain, despite the long latency period.

Congenital Heart Disease-associated Pulmonary Hypertension

Patients with Eisenmenger syndrome were excluded because this has a different natural history and treatment. More than half of the rest of the patients had forms associated with systemic-pulmonary shunt repairs done in childhood, and the diagnosis of PAH had been made in the fourth decade of life. The REHAP registry¹⁴ describes that 25% of the 240 patients with congenital heart disease-associated PAH presented pulmonary hypertension following repair and, as in our series, survival was comparable to that of idiopathic PAH.

The second most common clinical group was that associated with restrictive defects (mostly interatrial communication), with a survival comparable to idiopathic PAH. In patients who received a LT for simple congenital heart disease-associated PAH with pulmonary-systemic shunt, the defect was closed during LT. Our unit is a national pioneer in the repair of congenital heart disease at the time of transplant, as recommended in the current transplantation guidelines.¹⁵

Pulmonary Veno-occlusive Disease

Pulmonary venoocclusive disease is characterized by rapid progression and a lack of treatment options. Mutations in the

eukaryotic initiation factor-2 kinase A4 (EIF2KA4) gene have been associated with PVOD development, with an autosomal recessive inheritance pattern. Our group recently discovered a founder mutation (c.3344C>T [p.P1115L]) in said EIF2KA4 gene in 5 families of Romani ethnicity with PVOD characterized by disease onset at < 35 years old, consanguinity, low carbon monoxide diffusion capacity, and poor survival.¹⁶

In our series, 75% of patients with PVOD arrived at our hospital in a critical status, and 50% of them required support with an extracorporeal membrane oxygenator in the first 3 months after diagnosis, with no deaths while on the transplant waiting list. Other groups have described a high waitlist mortality rate in these patients, up to 22% at 6 months.¹⁷ The fast progression from time of diagnosis and lack of specific treatment mean that immediate referral is essential when PVOD is suspected, so that assessment by the transplant team may begin. In hereditary forms, a genetic study and screening of first degree relatives should be performed³ and heterozygous carriers should be identified. Medical practitioners in Spain should be particularly alert to this possibility and the diagnosis should not be delayed if there is clinical suspicion in patients from this ethnic group.

Prostacyclins

Prostacyclins were used in 205 patients (56%). Seventy percent of those who died and 75% of patients in FC IV were receiving prostacyclin treatment. In the REVEAL registry, prostacyclin use was drastically lower and only 43% of those who died were receiving this treatment.¹⁸ The REHAP registry showed that from a national perspective, prostacyclins were underused, with only 50% of patients in FC IV receiving prostacyclins.² This difference between data from national registries and an expert center can be explained by the need for a complex care organization that supports the use of these drugs and guarantees their treatment safety and excellence. Trained nursing staff is essential, as is a structured health education program and a 24-hour immediate response system (both in-person and telephone).

Transplantation

Inclusion on the LT waiting list depends on multiple factors, essentially the speed of progression of the disease and the scarcity of organs that leads to an ever-increasing waiting list time. Therefore, the latest clinical guidelines³ differentiate between 2 aspects: *a*) referral for LT assessment, which should be done early before all therapeutic possibilities have been exhausted, and *b*) active inclusion in the LT program. It is recommended to develop strategies as a bridge to transplant to minimize waiting list mortality. In our unit, after 2011, 15% of LTs for PAH were performed as an emergency and half needed a bridge to transplant strategy, essentially extracorporeal membrane support in 4 patients. In 5 patients, atrial septostomy allowed clinical stabilization of the patient and successful elective LT.¹⁹

Factors Predictive of Risk

The nonmodifiable demographic variables with a prognostic effect highlight the need to establish therapeutic strategies from the outset for patients with a high risk profile. In our series, the modifiable prognostic variables related to disease progression, such as FC III-IV, 6MWT < 475 m, and right atrial pressure > 8 mmHg (included in the composite criteria), were comparable to most other registries^{1,6} and reinforce the

recommendation from the clinical guidelines to perform targeted assessments.⁵

An analysis was also performed with composite variables that distinguished patients in FC III-IV from those with higher risk who may need more aggressive treatment. Kane et al.²⁰ explored this strategy in a cohort of 484 patients; the multifactorial prognostic estimation obtained a model with good predictive capacity, with a C-index of 0.84. Our multivariate model, with the inclusion of composite criteria (FC+6MWT and FC+right atrial pressure) had a C-index of 0.80, which highlights the importance of multifactorial evaluation in the prognostic estimation, as recommended in the current clinical practice guidelines.⁵

Limitations

This was an ambispective observational study (12% of the patients were included retrospectively) of the experience of one center with a cohort of patients studied over a long period of time, with marked differences in each period in the etiology of PAH and the therapeutic options available. The analysis of risk factors and survival must be interpreted with caution, as there is a temporal bias. However, we think that a description of the clinical reality observed in a referral center over 3 decades gives a comprehensive view of the disease over time, and can help establish strategies aimed at improving the management of this disease. As this was a 30-year series, we did not use the newer tools for prognostic stratification available from 2010, namely N-terminal-pro-brain-natriuretic peptide, ergospirometric parameters, and the newer imaging techniques.

CONCLUSIONS

Our series presents the largest cohort of patients with PAH and the longest follow-up time in Spain described to date. The treatment of this disease has undergone drastic changes that allow early diagnosis in at-risk populations and highly complex treatment, including combined pharmacological therapy, extracorporeal membrane oxygenator, and LT. This study expands the information available on long-term survival patterns and provides new information on composite clinical variables and the usefulness of integrating these variables into the estimation of risk of clinical deterioration.

ACKNOWLEDGEMENTS

Xavier Masramón, of SAIL Biometría.

FUNDING

An unconditional educational grant from ACTELION. The funding for this study was provided by the *Instituto de Salud Carlos III* and the Ministry of Economics and Competitiveness via the biomedical research center network (CIBER) for cardiovascular disease (CB16/11/00502).

CONFLICTS OF INTEREST

P. Escribano received an unconditional educational grant from Actelion for the statistical study performed by SAIL (statistical analysis biometrics); she has been a consultant for Actelion, Bayer, Pfizer, and GSK; she has received grants from Actelion and GSK, remuneration from Actelion, Bayer, Pfizer and GSK for lectures

given, and remuneration from GSK for educational presentations given. P.E. Carreira has received a grant from ISCIII-FIS (Carlos III Health Institute, Healthcare Research Fund) and remuneration from Actelion for lectures given. J.F. Delgado Jiménez has received remuneration from Actelion and Bayer for lectures given. M.Á. Gómez Sánchez has been a consultant for Actelion, MSD, Ferrer, GSK, and Bayer, and has received remuneration from Actelion, MSD, Ferrer, GSK, and Bayer for lectures and educational presentations given. The rest of the authors declare no conflicts of interest.

WHAT IS KNOWN ABOUT THE TOPIC?

- The epidemiological data provided by the large PAH registries have allowed investigators to establish prognostic factors. Current clinical practice guidelines recommend periodic multifactorial assessment of the disease. Survival, according to data from the Spanish PAH registry, is 65% at 5 years.

WHAT DOES THIS STUDY ADD?

- Our study reflects the changes in the epidemiology and treatment of PAH over a 30-year period with a cohort of consecutive patients with PAH treated in a national referral center with a high patient volume. The multivariate analysis and the composite variables confirm the need for a follow-up based on periodic multifactorial assessment of the disease. The study provides information on survival at > 5 years of follow-up.

SUPPLEMENTARY MATERIAL



Supplementary material associated with this article can be found in the online version available at <http://dx.doi.org/10.1016/j.rec.2016.12.044>.

REFERENCES

1. Escribano-Subías P, Blanco I, López Meseguer M, et al. Survival in pulmonary hypertension in Spain: Insights from the Spanish Registry. *Eur Respir J*. 2012; 40:596–603.
2. Galie N, Palazzini M, Manes A. Pulmonary arterial hypertension: from the kingdom of the near dead to multiple clinical trial meta-analyses. *Eur Heart J*. 2010;31: 2080–2086.
3. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2016;37:67–119.
4. Simmonneau G, Galie N, Rubin LJ, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(12 Suppl S):5S–12S.
5. Simmonneau G, Robbins IM, Beguetti M, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(1 Suppl):S43–S54.
6. Benza RL, Miller DP, Barst RJ, Badesch DB, Frost AE, McGoan MD. An evaluation of long term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL Registry. *Chest*. 2012;142:448–456.
7. Humbert M, Yaici A, De Groote P, et al. Screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: clinical characteristics at diagnosis and long-term survival. *Arthritis Rheuma*. 2011;63:3522–3530.
8. Hoepfer MM, Huscher D, Ghofrani HA, et al. Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: Results from the COMPERA registry. *Int J Cardiol*. 2013;168:871–880.
9. Lee WT, Ling Y, Sheares KK, Pepke-Zaba J, Peacock AJ, Johnson MK. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension in the UK. *Eur Respir J*. 2012;40:604–611.
10. Chung L, Liu J, Parsons L. Characterization of connective tissue disease-associated pulmonary hypertension from REVEAL Registry: Identifying systemic sclerosis as a unique phenotype. *Chest*. 2010;138:1383–1394.

11. Coghlan JG, Denton CP, Grüning E, et al. Evidence based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1340–1349.
12. Launay D, Sitbon O, Hachulla E, et al. Survival in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1940–1946.
13. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation*. 2010;122:156–163.
14. Alonso-González R, Jiménez López-Guarch CJ, Subirana-Domenech MT, et al. Pulmonary hypertension and congenital heart disease: An insight from the REHAP National Registry. *Int J Cardiol*. 2015;184:717–723.
15. Weill D, Benden C, Corris PA, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014—an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2015;34:1–15.
16. 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*. 2015;88:579–583.
17. Dellgreen G, Riise GC, Swärd K, et al. Extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to lung transplantation: a long-term study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015;47:95–100.
18. Farber HW, Miller DP, Meltzer LA, McGoon MD. Treatment of patients with pulmonary arterial hypertension at the time of death or deterioration to functional class IV: Insights from the REVEAL Registry. *J Heart Lung Transplant*. 2013;32:1114–1122.
19. Velázquez Martín M, Albarrán González-Trevilla A, Jiménez López-Guarch C, García Tejada J, Martín Asenjo R, Escribano Subías P. Use of atrial septostomy to treat severe pulmonary arterial hypertension in adults. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:78–81.
20. Kane G, Maradit-Kremers H, Slusser J, Scott CG, Frantz RP, McGoon MD. Integration of clinical and hemodynamic parameters in the prediction of long-term survival in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2011;139:1285–1293.



Lung Transplantation in Pulmonary Hypertension: A Multidisciplinary Unit's Management Experience

C.A. Quezada-Loaiza^a, A. de Pablo Gafas^b, V. Pérez^b, R. Alonso^b, L. Juarros^c, M.I. Real^d, E. López^d, M. Cortes^d, J.C. Meneses^e, I.H. González^f, V. Díaz-Hellín Gude^e, P.E. Subías^{f,g,*}, and P. Gámez^{e,h}

^aMultidisciplinary Pulmonary Hypertension Unit, Division of Pulmonology, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spain; ^bLung Transplant Unit, Division of Pulmonology, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spain; ^cLung Transplant Unit, Rehabilitation Service, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spain; ^dLung Transplant Unit, Anesthesiology, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spain; ^eLung Transplant Unit, Division of Thoracic Surgery, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spain; ^fMultidisciplinary Pulmonary Hypertension Unit, Division of Cardiology, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spain; ^gCIBER Cardiovascular Instituto de Investigación Carlos III, Madrid, Spain; and ^hCIBER Respiratorio, Instituto de Investigación Carlos III, Madrid, Spain

ABSTRACT

Background. Prognosis assessment of pulmonary hypertension (PH) is multifactorial and placement of patients on the lung transplantation (LT) waiting list requires the weighing of a complex set of criteria. The aim of this retrospective cohort study was to analyze a series of patients treated in our unit at the moment of their inclusion on the LT waiting list and long-term survival after LT.

Material and Methods. Baseline characteristics, LT outcomes, and survival were evaluated in all patients diagnosed with pulmonary arterial hypertension (PAH) and pulmonary veno-occlusive disease (PVOD) who were included on the LT waiting list in 2011–2016.

Results. Thirty-three patients were listed with a diagnosis of PAH or PVOD. Patients had an average age of 43 ± 12 years and 71% were female. The median time between PAH diagnosis and inclusion on the LT waiting list was 62.5 months (interquartile range [IQR], 6–93.3 months). Twenty-eight patients (84%) underwent double LT. The difference between the waiting time in urgent cases (1.5 months; IQR, 0.4–4.2 months) and in elective cases (7.4 months; IQR, 2.7–16.2 months) was significant ($P < .049$). The 28 patients with PAH/PVOD in our hospital had a 95% short-term survival after LT both at 1 and at 3 months, without variance between urgent and elective LT. Longer-term survival rate was 84% both at 12 and 36 months.

Conclusions. There is great complexity in determining the appropriate time for transplantation referral and inclusion on the waiting list for patients with PAH/PVOD so that LT can be more realistically incorporated into the treatment algorithm for PAH. LT offers a good short- and long-term survival in patients with PAH/PVOD.

WHILE current therapies for pulmonary arterial hypertension (PAH) have improved the long-term outcomes and quality of life of these patients, mortality remains high and consequently the development of accurate prognostic tools and strategies for timely initiation and escalation of advanced pharmacological and surgical interventions are still needed [1].

Sequential combination therapy guided by therapeutic goals has been established as a treatment option for PAH

C.A.Q.-L. and P.G. contributed equally to this work.

Dra Escribano declares received personal fees for advisory board, consulting, and speaker services for Actelion and Bayer. Also, grants were received from Actelion, Bayer, and Glaxo Smith Kline.

*Address correspondence to Pilar Escribano Subías, MD, PhD, Multidisciplinary Pulmonary Hypertension Unit, Cardiology Department, Hospital Universitario 12 de Octubre, Av de Córdoba s/n, 28231 Madrid, Spain. E-mail: mariapilar.escribano@salud.madrid.org

since 2009. Prognosis assessment of PAH is a complex multifactorial process. Likewise, inclusion of patients with pulmonary hypertension (PH) on the lung transplantation (LT) waiting list requires the weighing of a complex set of criteria. In light of this situation, we present the experience of our multidisciplinary PAH and LT unit in its first transplant recipients with PAH/pulmonary veno-occlusive disease (PVOD) at the moment when they are placed on the LT waiting list, and evaluated LT outcomes for this cohort.

MATERIALS AND METHODS

We carried out a retrospective cohort study of all patients diagnosed with PAH and PVOD who were included on the LT waiting list between November 2011 and December 2016. The distribution of patients is shown in Fig 1.

Diagnosis of PAH subtypes and PVOD was performed following ESC/ERS guidelines [1]. Gene screening was carried out on patients with reported familial PAH or PVOD, and their relatives [2].

The variables considered prior to placement on the LT waiting list included the following: etiology, age, medical treatment received, use and length of systemic prostanoid treatment, New York Heart Association (NYHA) functional class, and distance covered in the 6-minute walk test (6MWT). If a patient was unable to perform the 6MWT, he/she was assigned a default length of 150 m, which was used as the shortest distance covered by patients in our series. Echocardiographic examination measured (1) tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE; M-mode, apical four-chamber view), (2) presence of pericardial effusion, and (3) right atrial area. Hemodynamic parameters included right atrial pressure (RAP), mean pulmonary artery pressure, and cardiac index.

The Spanish National Transplant Organization currently recognizes two types of LT: urgent transplants (for patients at high risk of death within days), which are priority-listed for allocation of a compatible donor organ, and elective transplants (all other patients). Inclusion on either LT group is based on estimated short-term risk of

death, which is calculated following different severity grading criteria for each pathology.

Both the PAH and LT units in our hospital follow a common protocol that considers that patients on maximal medical treatment must be assessed as potential LT recipients if poor prognosis persists [1] or if there is clinical suspicion of PVOD [2]. The possible outcomes of this assessment are urgent transplantation and elective transplantation.

Urgent Transplantation

Urgent transplantation is done if there is: emergency hospitalization due to refractory congestive cardiac failure, NYHA functional class IV, requirement of inotropic therapy, severe hemodynamic deterioration, severe hypoxemia, auricular arrhythmias, or uncontrollable haemoptysis. Patients were connected to extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) support when necessary. ECMO is indicated when there is the presence of refractory heart failure or refractory cardiogenic shock or refractory respiratory failure. Refractory heart failure or refractory cardiogenic shock are indicated by: Cardiac Index <2 L/min/m², systolic blood pressure ≤75 mm Hg or mean arterial pressure <65 mm Hg with at least two inotropic drugs and high doses of prostanoids. Refractory respiratory failure is indicated by: Pao₂/Fio₂ ratio <100, alveolar-arterial gradient >500 and pulmonary compliance <0.5 mL/cm H₂O/kg, and presence of patched bilateral pulmonary infiltrates.

Elective Transplantation

Elective transplantation is done if there is: NYHA class III, clinically stable patients with unfavorable hemodynamic data, patients with PVOD, and patients with syncope that required auricular septostomy to stabilize them.

A double LT through clamshell incision with cardiopulmonary bypass (CPB) was performed in all cases. Constant systemic administration of prostanoids was maintained until initiation of CBP. Primary graft dysfunction (PGD) was defined following the 2005 International consensus statement [3]. Patients received

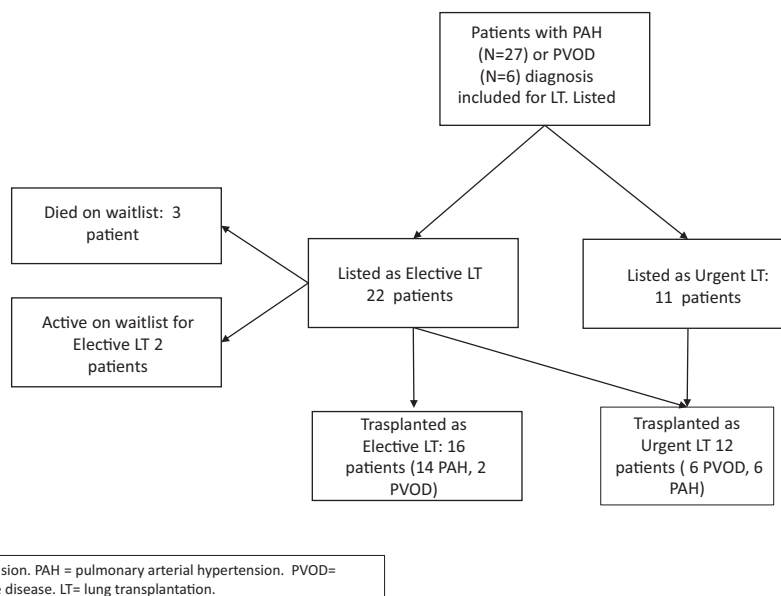


Fig 1. Flowchart of patients at the time of inclusion on the waiting list and the type of transplantation performed.

Table 1. Baseline Characteristics at Inclusion on the LT Waiting List

	All Etiologies N = 33	PVOD N = 6	PAH N = 27	P Value
Demographics				
Age (years)	42 ± 12	30 ± 17	45 ± 10	.0035
BMI	24 ± 3.5	25 ± 1.8	24 ± 4	.78
Female	22 (71%)	2 (33%)	22 (81%)	.021
FC III-IV	29 (93.6%)	5 (100%)	26 (93%)	.282
Complementary tests				
DlCo	51.7 ± 20.4	29.4% ± 7	57 ± 19	.002
PO ₂ (mmHg)	56.6 ± 2.54	50 ± 7.50	58 ± 2.63	.121
6MWT	385 ± 12.5	333 ± 175	388 ± 116	.186
RA area	26.6 ± 10.5	26 ± 6	27 ± 10	.334
TAPSE	16.5 ± 4.7	15 ± 6	17 ± 4	.2
Pericardial Effusion	8 (24%)	2 (40%)	8 (29%)	.485
NTproBNP	1117 ± 933.5	1014 ± 335	1229 ± 992	.81
CI	2.6 ± -0.7	2.05 ± 0.41	2.7 ± 0.74	.07
RAP	11.2 ± 6	9 ± 15	12 ± 6	.184
PVR	142 ± 7.2	14 ± 6	14 ± 7	.82
Advanced Treatment				
Atrial Septostomy	3 (9.7%)	0 (0%)	3 (11%)	.6
High prostacyclin dose (>30 ng/kg/min of Epoprostenol or >60ng/kg/min of Treprostinil) [%]	23 [70%]	0 (0%)	22 (81%)	.005
ECMO prior to LT	3 (9.7%)	2 (40%)	1 (4%)	.056
Timing				
Time on waitlist for LT (months)	4.23 (1.64–15.44)	1.8 ± 2.4	7.7 ± 8	.03
Time from diagnosis to LT (months)	62.5 (6–93.3)	5.7 ± 3.3	78.7 ± 11.1	.0016
Time on prostanoid therapy (months)	33.7 (12.5–61)	7 ± 9	50 ± 49	.0027

Abbreviations: BMI, body mass index; LAS, Lung Allocation Score; FC, Functional Class; EIF2AK4, eukaryotic translation initiation factor 2 α kinase 4; BMPR2, bone morphogenetic protein receptor 2; HD, congenital heart disease; CTD, connective tissue disease; HPAH, heritable pulmonary arterial hypertension; KCNK3, potassium channel subfamily K member 3; IPAH, idiopathic pulmonary arterial hypertension; TOS, toxic oil syndrome; DLCo, diffusion capacity of carbon monoxide; RA, right atrial; NTproBNP, n terminal pro brain natriuretic peptide; CI, cardiac index; RAP, right atrial pressure; PVR, pulmonary vascular resistance.

combined immunosuppressive therapy with basiliximab, tacrolimus, mycophenolate, and steroids. All patients received antibacterial prophylaxis based on donor and recipient cultures: Septrin against *Pneumocystis jirovecii*, nebulized AmBisome against fungi, and ganciclovir followed by valganciclovir against cytomegalovirus. Survival after transplantation was analyzed.

Statistical Analysis

Continuous data are expressed as median and interquartile (IQR) ranges. Totals were obtained for discrete data, which were then expressed as percentages. Survival of patients across time was estimated using the Kaplan-Meier (product-limit) method. Patients who survived were censored on the date the study follow-up concluded (May 2016). Data were analysed using PASW Statistics for Windows, Version 18.0 (SPSS Inc., Chicago, Ill, United States).

RESULTS

Patients With Pulmonary Hypertension or PVOD

The PH unit monitored 513 patients from November 2011 to December 2016. Of these, 33 patients were listed with a diagnosis of PAH or PVOD. Fig 1 shows the flow of patients according to the moment of inclusion on the waiting list and the type of transplantation performed. Patients had an average age of 43 ± 12 years and 71% were female. From the 6 patients with PVOD confirmed through histological examination after transplantation, only 1 patient underwent bronchoalveolar lavage, testing positive for siderophages.

Four patients had familial PVOD due to the EIF2AK4 gene mutation [1]. Baseline characteristics at the time of listing for LT are shown in Table 1. Baseline characteristics according to the type of LT performed are shown in Table 2.

The majority of patients (91%) were on combination treatment at the time of inclusion on the LT waiting list and 91% of the patients were on prostanoid therapy. Only 2 patients with PVOD received a low dose of epoprostenol with high-dose diuretics while on the waiting list (triggering acute pulmonary edema in one of them).

The median time elapsed between PAH diagnosis and inclusion on the LT waiting list was 62.5 months (IQR, 6–93.3 months). The time elapsed in urgent cases was shorter (4.6 months; IQR, 2.2–66.9 months) than in elective cases (64.2 months; IQR, 35.5–93.3 months).

From the 11 patients who were finally listed for urgent LT, 5 patients were hospitalized requiring high oxygen flow (Fio₂>80%), 4 were referred to the PAH unit due to unstable condition, 3 required ECMO support with spontaneous ventilation until surgery, 1 was initially listed as elective, but increased wait time forced us to move that patient up on the list, and, finally, 1 patient who was being monitored regularly as an outpatient at the unit suddenly deteriorated.

While on the waiting list, 3 patients (9%) died. Six patients underwent special bridge procedures to transplantation: 2 elective atrial septostomy (AS), 1 AS and stent placement in the left coronary trunk due to compression caused by

Table 2. Baseline Characteristics Type of LT Performed

	Transplanted as Urgent N = 12	Transplanted as Elective N = 16	P Value
Demographics			
Age (years)	41 ± 14	42.1 ± 11.8	.44
BMI (Kg/m ²)	25 ± 4.3	23.5 ± 3.2	.15
Female	5 (63%)	17 (74%)	.42
FC III-IV	8 (100%)	21 (91.3%)	.54
Etiology			
Heritable PVOD (EIFK2AK4)	3 (25%)	1 (6%)	.5
Heritable PVOD (BMPR2)	1 (8%)	0 (0%)	
PVOD - Scleroderma	0 (0%)	1 (6%)	
PAH - CHD	1 (8%)	3 (19%)	
PAH - CTD	1 (8%)	0 (0%)	
HPAH (BMPR2)	0 (0%)	2 (13%)	
HPAH (KCNK3)	1 (8%)	0 (0%)	
IPAH	5 (42%)	8 (50%)	
CTEPH	0 (0%)	1 (6%)	
PAH - TOS	0 (0%)	0 (0%)	
Complementary tests			
DLC _o (%)	40 ± 15.2	55.5 ± 20.7	.04
PO ₂ (mmHg)	59.42 ± 2.77	54.6 ± 3.86	.363
6MWT (meters)	284 ± 106	420 ± 113	.003
RA area (cms ²)	25.8 ± 13.3	26.9 ± 9.9	.4
TAPSE (mm)	16.4 ± 6.6	16.5 ± 4.1	.48
Pericardial Effusion (%)	4 (50%)	4 (21%)	.15
NTproBNP (pg/mL)	1024 ± 659	1146 ± 658	.38
CI (l/min/m ²)	2.49 ± 0.98	2.63 ± 0.64	.33
RAP (mmHg)	12.4 ± -8.2	10.7 ± 5.3	.26
PVR (WU)	15.2 ± 6.2	13.9 ± 7.5	.33
Advanced Treatment			
High prostacyclin dose (>30 ng/kg/min of Epoprostenol or >60ng/kg/min of Treprostinil) [%]	8 (67%)	15 (94%)	.349
Atrial Septostomy (%)	0 (0%)	3 (13%)	.4
ECMO prior to LT (%)	3 (38%)	0 (0%)	.01
Timing			
Time on waitlist for LT (months)	1.5 (0.4–4.2)	7.4(2.7–16.2)	.049
Time from diagnosis to LT (months)	4.6 (2.2–66.9)	64.2 (35.5–93.3)	.09
Time on prostanoid therapy (months)	6.6 (1.9–41.8)	39.4 (17.9–78)	.01

Abbreviation: CHD, congenital heart disease.

aneurysmatic dilatation of the pulmonary artery trunk, and 3 connections to ECMO oxygenators (9%).

Outcomes of Pulmonary Transplantation

A total of 28 patients (84%) finally underwent double LT, whereas 2 patients (6%) remained on the waiting list at the time the analysis was carried out. PAH/PVOD-related transplantations represented 18.6% of the total of 145 LTs carried out in our unit during the study period.

The median waiting time to transplantation was 4.23 months (IQR, 1.64–15.44 months). The difference between the waiting time in urgent cases (1.5 months; IQR, 0.4–4.2 months) and in elective cases (7.4 months; IQR, 2.7–16.2 months) was statistically significant (*P* < .049).

The mean graft ischemic time of the first lung was 288 ± 54 minutes, while that of the second lung was 391 ± 64 minutes.

PGD was observed in 11 patients (39%), although Grade 3 PGD occurred in a total of 6 patients (21% of the series).

Pulmonary edema was present in 8 patients during mechanical ventilation, 2 of them with transient left ventricular (LV) systolic dysfunction, 1 patient with severe diastolic dysfunction, and 1 patient had RV outflow tract obstruction. All the patients showed progressive normalization of RV function. At the time of diagnosis of PGD, LV dysfunction was ruled out using echocardiography, although in our series there were 8 cases that in days after disconnection of the respirator had edema due to LV dysfunction without the development of PGD previously. Reconnection to an A-V ECMO was required in 5 cases (15%) with differences between urgent and elective LTs (33% vs 6%, respectively; *P* = .01). Mean duration of invasive mechanical ventilation in our patients was 11 days (IQR, 3–19), with no significant difference between urgent and elective LTs. A tracheotomy had to be performed on 16 patients (48%) with no statistical difference between elective and urgent LT or PVOD and other PAH etiology. A second intervention was required only in 3 cases, 1 due to Klebsiella pneumoniae-induced

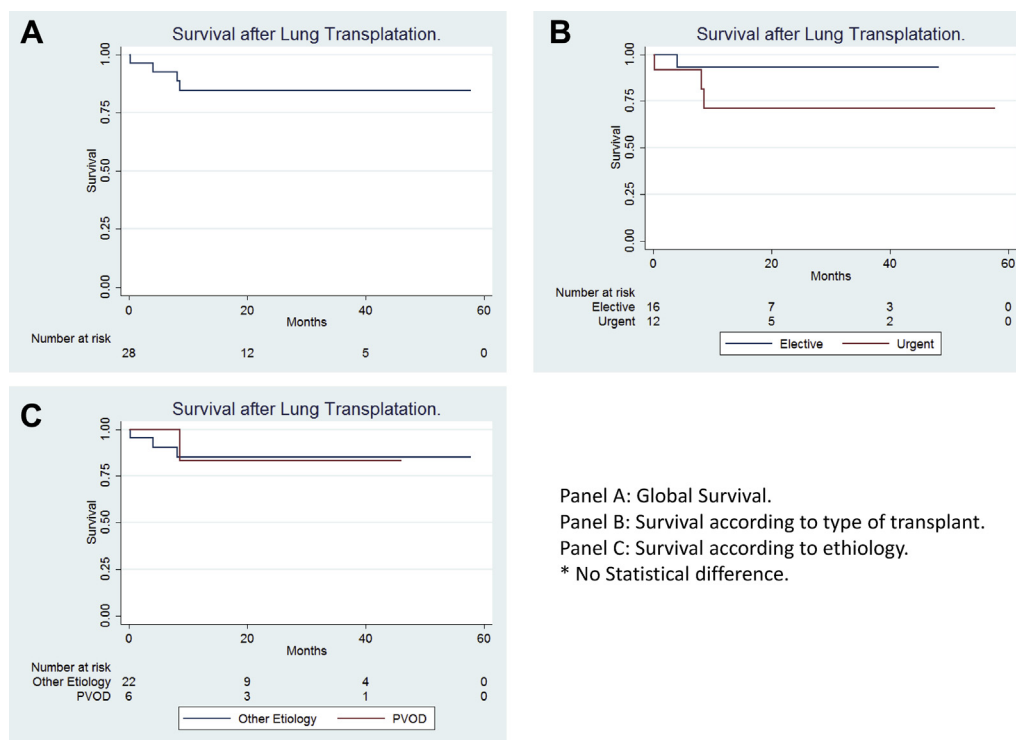


Fig 2. Survival curves. **(A)** Global survival. **(B)** Survival according to type of LT and etiology. **(C)** Survival according to etiology.

empyema and fistula in the bronchial suture, and 2 patients due to bleeding. Six percent of the patients required re-intervention without differences between the type of transplantation or PAH etiology. Renal replacement therapy was performed in 39% again with no difference between the type of transplantation and the etiology.

Only 1 patient who received a transplant died 7 days after the surgery due to pneumonia. Two patients died after discharge from the hospital: 1 patient died after sustaining cranioencephalic trauma with brain hemorrhage at 8 months after LT, and the patient who had PAH associated with scleroderma died after three episodes of pneumonia secondary to gastroesophageal reflux disease with aspiration at 8 months after LT. One patient died at 4 months after LT from hepatobiliary sepsis. The median time spent in the intensive care unit (ICU) was 18 days (IQR, 6–26) and the total length of stay in hospital was 29 days (IQR, 26–46) with no statistically significant difference between urgent and elective LTs.

The 28 patients with PAH/PVOD in our hospital had a 95% short-term survival rate after LT both at 1 and at 3 months, without variance between urgent and elective LT or PVOD-PAH etiology. Longer-term survival rate was 84% both at 12 and 36 months (Fig 2A–C).

DISCUSSION

Our LT series has a much higher percentage of patients with PAH (18%) than in most of the published series and current national and international registries, in which PAH patients

constitute only 3% of all LT referrals [4,5]. This is the result of establishing a coordinated workflow across a multidisciplinary unit structure at our hospital. The PH unit at our hospital is also the largest in the country, with around 513 patients currently monitored and with the capacity to manage critical unstable patients, so it urgently receives patients in advanced stages or in high-risk clinical situations.

Among the range of methods used in our unit, we highlight the systematic administration of systemic prostacyclins to patients prior to LT (except patients with PVOD), as well as the bridge strategies to transplantation based on auricular septostomy and ECMO that are implemented. We specifically note the use of ECMO oxygenators in our program, which are used in 9% of all transplantations performed and in 38% of urgent cases.

Based on our experience, we would like to highlight a few key points to be considered when evaluating inclusion of patients in a LT program.

Timing for LT

New developments in specific pharmacological treatment options have significantly improved survival for patients with PAH [6], contributing to the decrease in the number of patients who require transplantation from 11%–13% at the beginning of the 1990s, to around 3.8% at present [4,5]. However, there is still no cure for PAH, a disease with a 50% survival rate at 5 years from diagnosis, decreasing to 38% at 3 years for patients who do not respond well to

treatment [7,8]. Therefore, LT remains an essential element in the treatment algorithm for patients with PH.

Despite improvements in post-transplantation outcomes with initiation of the LAS in 2005, patients with PAH are more likely to die on the LT waiting list because post-transplantation mortality is similar among other diagnosis groups [9–11]. The LAS weighs the waiting list urgency portion nearly twice as much as the post-transplantation risk [12], significantly disadvantaging PAH patients from the outset. Better risk assessment of the urgency of transplantation could balance this bias and improve outcomes. In Spain, LAS is a criterion calculated as a prognostic parameter more because national assignation of donors is not carried out following this criterion.

The point at which a patient should be referred for a LT is complex. The disease rarely progresses uniformly, and occasionally patients experience a sudden deterioration that is difficult to anticipate with the current diagnostic tools available to physicians [13]. This unpredictability leads to critical situations with high mortality rates on waiting lists, as well as sometimes losing eligibility for LT due to cardiac cachexia, severe muscle weakness, and multiple organ failure. Despite the rigorous monitoring of patients with periodic multifactorial prognostic evaluation implemented in our series, 16% of our patients nevertheless required urgent LT (one due to unforeseen deterioration and three due to deterioration following long wait times on the elective list). This underscores the extreme complexity in adequately determining the correct timing for LT. This situation is clearly different for those patients who were referred from other hospitals in critical condition: it was possible to include four of them on the urgent LT list, 75% of whom required ECMO support, whereas the other three were ineligible due to advanced cachexia, severe muscle weakness, and multiple organ failure and, therefore, were never included on the transplantation waiting list because of their irreversible critical situation.

With the aim of improving PAH patients' chances of receiving LT, the latest clinical guidelines drafted by experts in the field have opted to differentiate between the moment a patient should be referred for LT evaluation and the moment a patient should be placed on the active waiting list. This change promotes the realistic inclusion of transplantation in the sequential treatment algorithm typical for the management of PAH [2].

Due to this added difficulty in the prognosis assessment of patients with PAH, it is, therefore, recommended that these patients be assessed for early inclusion on the LT waiting list, and that the specific criteria required for inclusion on each LT program be adapted appropriately such that patients can reach the top of the list in the best condition possible to ensure a successful LT.

In our series, there are patients who have been able to improve their survival expectancy after a long time on prostanoids analogs to which they have added the survival achieved with the pulmonary transplant. This has been made possible by having patients assessed together and assuming our own characteristics, such as our average waiting list time.

PVOD and LT

PVODs progress rapidly and have limited treatment options [14]. It is, therefore, essential that patients with PVOD be referred early on to a transplantation program. According to a recently published and the largest clinical series of PVOD patients awaiting transplantation [15], the mortality rate of patients with PVOD on the LT waiting list was 22% at 6 months, whereas the mortality rate of patients with PAH was 11%. In our experience, 66% of patients with PVOD referred to us were in critical condition and required urgent transplantation. Furthermore, 50% of them required ECMO support for the first 3 months after diagnosis. None of the patients had to be taken off the waiting list owing to being on ECMO support and because they were moved up the list once the urgent code was activated. The recent discovery of mutations in the EIF2AK4 gene has been described as a cause of heritable PVOD in a Spanish gypsy population, and it is important to differentiate this from PAH because the former has a worse short-term prognosis [1].

Although there is published evidence of patients with PVOD responding partially well to low doses of prostanoids [16], this bridge method carries a high risk of triggering severe pulmonary edema. In our opinion, this treatment option should only be considered for patients who have undergone exhaustive evaluation, are ready to be listed, and have access to the necessary support (ECMO) to successfully undergo LT. Prostanoid therapy was only attempted in one patient of our series, who had severe RV failure. The patient was started on a low dose of prostanoids, which triggered acute pulmonary edema, and the patient had to be connected to an ECMO oxygenator to be stabilized. At the present time, no evidence-based therapy exists for PVOD and LT is the main therapy for eligible patients.

Urgent LT and ECMO

There exists great controversy over whether urgent LT should be a treatment option for patients with any of the pathologies for which LT is performed, given its higher level of complexity and perioperative mortality. In our experience, despite 12% of cases requiring connection to a ECMO oxygenator (all of which were on spontaneous ventilation), PAH urgent LT has the same short-term survival rate as elective LT as well as equal mechanical ventilation times and length of stay in the ICU.

ECMO can be used as a bridge to LT and as postsurgical support until recovery from PGD. All the connections to ECMO oxygenators in our series were carried out with the patient awake, as we opted for veno-arterial ECMO support. All of our patients on ECMO support survived, with a similar survival rate as described by other centers [18]. After LT all patients were managed initially in the ICU without ECMO support.

LT Outcomes

Long-term survival rate of LT (95% at 1 month; 95% at 3 months; 84% both at 12 and 36 months) was similar to that obtained in LT cohorts from 2005 onward [17], but higher than that in international and national registries (76% and

46% survival rate at 3 months, respectively) [4,5]. The presence of PH is a known risk associated with the development of PGD [19–25] and, as expected, the incidence of grade 3 PGD in our series was 21%. Episodic periods of hemodynamic instability accompanied by respiratory insufficiency and pulmonary edema have been described during the first days after surgery [21]. Several authors proved that RV dysfunction resolves after normalization of the PVR. However, transient LV failure may occur as a postoperative complication after LT in patients with severe pulmonary hypertension [22]. Echocardiography plays an important role for diagnosis and management in these cases, to rule out systolic or diastolic LV failure. Nevertheless, in our series it was resolved in all instances, reducing early mortality rate in our series to 5%, which is close to that observed in some hospitals with more than 100 patients who underwent transplantation for this pathology [24,25], and inferior to that on the international and national transplantation registries [6,26]. The postoperative management of these patients is often challenging because acute nonperfusion pulmonary edema is frequent and can complicate postoperative outcome. It has been postulated that LV may be unable to handle normalized LV preload but pathogenesis is not clear and treatment must be set on an individual basis [27].

Although the mortality rate was low, 3% of patients died on the waiting list and the incidence of complications and complex intraoperative management of these patients was high. Hemodynamic complications were evident and patients had to spend long periods on mechanical ventilation, often requiring tracheotomy to facilitate extubation. Our series showed a lower incidence of complications such as hemothorax or suture-related complications than in other published series, in which their incidence was between 20% and 40% [26–28]. The lower incidence of post-LT bleeding found in our series may be the result of the decision to suspend anticoagulation treatment when the patient is wait listed.

In conclusion, we present a recent series of double LT for PAH that shows a low intraoperative mortality rate (5%) and good long-term survival in patients who had already achieved longer survival before transplantation owing to the implementation of combined high-dose treatment. Nevertheless, the waiting list mortality rate in our series was low (3%) and a high number of patients required ECMO support as a bridge to transplantation. This underscores the great complexity in determining the correct time for transplantation referral, as well as the need to refer PAH patients to a transplantation unit early on so that LT can be more realistically incorporated into the treatment algorithm for PAH.

REFERENCES

- [1] Galié N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2015;46:903–75.
- [2] 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. <https://doi.org/10.1111/cge.12549>.
- [3] Christie JD, Carby M, Bag R, et al. Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction part II: definition. A consensus statement of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:1454–9.
- [4] Yusen RD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-first Adult Lung and Heart–Lung Transplant Report—2014; focus theme: Retransplantation. *J Heart Lung Transplant* 2014;33:1009–24.
- [5] Coll E, Santos F, Ussetti P, et al. Registro Español de Trasplante Pulmonar: primer informe de resultados (2006–2010). *Arch Bronconeumol* 2013;49:70–8.
- [6] Escribano-Subias P, Blanco I, Meseguer ML, et al., on behalf of the REHAP Investigators. Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish Registry. *Eur Respir J* 2012;40:596–603.
- [7] Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-induced pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation* 2010;122:156–63.
- [8] Barst RJ, Chung L, Zamanian RT, et al. Functional class improvement and 3-year survival outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension in the REVEAL registry. *Chest* 2013;144:160–8.
- [9] Hachem RR, Trulock EP. The new lung allocation system and its impact on waitlist characteristics and post-transplant outcomes. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2008;20:139–42.
- [10] Benza RL, Miller DP, Frost A, et al. Analysis of the lung allocation score estimation of risk of death in patients with pulmonary arterial hypertension using data from the REVEAL registry. *Transplantation* 2010;90:298–305.
- [11] Chen H, Shiboski SC, Golden JA, et al. Impact of the lung allocation score on lung transplantation for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:468–74.
- [12] Davis SQ, Garrity Jr ER. Organ allocation in lung transplant. *Chest* 2007;132:1646–51.
- [13] Provencher S, Granton J. Current treatment approaches to pulmonary arterial hypertension. *Canad J Cardiol* 2015;31:460–77.
- [14] Arnaoutakis GJ, Allen JG, Merlo CA, et al. Impact of the lung allocation score on resource utilization after lung transplantation in the United States. *J Heart Lung Transplant* 2011;30:14–21.
- [15] Wille KM, Sharma NS, Kulkarni T, et al. Characteristics of patients with pulmonary venoocclusive disease awaiting transplantation. *Am Thorac Soc* 2014;11:1411–8.
- [16] Montani D, Jaïs X, Price LC, et al. Cautious epoprostenol therapy is a safe bridge to lung transplantation in pulmonary venoocclusive disease. *Eur Respir J* 2009;34:1348–56.
- [17] Valapour M, Paulson K, Smith JM, et al. OPTN/SRTR 2011 Annual Data Report: lung. *Am J Transplant* 2013;13(Suppl 1):149–77.
- [18] Rajagopal K, Hoepfer MM. State of the art: bridging to lung transplantation using artificial organ support technologies. *J Heart Lung Transplant* 2016;35:1385–98.
- [19] Thabut G, Mal H, Cerrina J, et al. Graft ischemic time and outcome of lung transplantation: a multicenter analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:786–91.
- [20] Diamond JM, Lee JC, Kawut SM, et al. Clinical risk factors for primary graft dysfunction after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:527–84.
- [21] Verbelen T, Van Cromphaut S, Rega F, Meyns B. Acute left ventricular failure after bilateral lung transplantation for idiopathic pulmonary arterial hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;145:e7–9.
- [22] Toyooka S, Kusano KF, Goto K, et al. Right but not left ventricular function recovers early after living-donor lobar lung transplantation in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;138:222–6.
- [23] de Perrot M, Granton JT, McRae K, et al. Outcome of patients with pulmonary arterial hypertension referred for

lung transplantation: a 14-year single-center experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;143:910–8.

[24] Thacker TJ, Santos R, Nguyen D, et al. Long-term outcome of lung and heart-lung transplantation for idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Ann Thorac Surg* 2008;86:1116–22.

[25] Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, et al. International Guidelines for the Selection of Lung Transplant Candidates: 2006 Update—A Consensus Report From the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:745–55.

[26] Lopez-Meseguer M, Román A, Monforte V, Bravo C, Solé J, Morell J. Trasplante bipulmonar en hipertensión

pulmonar. Una serie de 15 pacientes. *Arch Bronconeumol* 2009;45:366–70.

[27] Guerrero Díez M, Real Navacerrada MI, Callejo Martín A, Gonzalez Gonzalez O, Jimenez Lopez-Guarch C, de Pablo Gafas A. Complications after lung transplantation for pulmonary arterial hypertension: should we look to the right or to the left side of the heart? *Eur J Anaesthesiol* 2015;22(Suppl 53):344.

[28] Pereszlenyia A, Langa G, Steltzerb H, et al. Bilateral lung transplantation with intra- and postoperatively prolonged ECMO support in patients with pulmonary hypertension. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;21:858–63.

8. DISCUSION

Los datos de los estudios que conforman esta tesis doctoral (51–53), representan la cohorte de pacientes de un centro de referencia nacional en el manejo de pacientes con HAP, con el mayor tiempo de seguimiento en España descritos hasta la fecha. Refleja la evolución en la epidemiología y el tratamiento de la HAP durante un periodo de 30 años que incluye una cohorte consecutiva de pacientes con HAP desde 1984 hasta diciembre de 2014. Los resultados del análisis multivariable de esta población confirman la necesidad de un seguimiento apoyado en la valoración multifactorial periódica de la enfermedad. La mediana de supervivencia en la HAP es de 9 años y en la hipertensión arterial idiopática 11 años

Se expone la implementación del trasplante pulmonar en el algoritmo terapéutico en la hipertensión pulmonar. El programa de trasplante pulmonar de nuestra institución muestra un porcentaje mayor de pacientes con HAP (18%) que en la mayoría de las series publicadas, en los que los pacientes con HAP constituyen sólo el 3% (54,55). Este es el resultado del trabajo coordinado de unidades multidisciplinares con capacidad de manejar pacientes críticos inestables

Los puntos más destacables y característicos son: 1) la administración sistemática de análogos de prostaciclina a los pacientes antes de trasplante (excepto los pacientes con EVOP); 2) El desarrollo de estrategias de puente al trasplante para pacientes críticos: ECMO utilizado en el 9% de todos los trasplantes realizados y en el 38% de los casos urgentes y septotomía auricular en el 9,7% de los pacientes (53).

El estudio realizado sobre la evaluación no invasiva del del riesgo es el primero en una cohorte española, con un seguimiento más largo que la mayoría de las investigaciones previas (56–58). Los principales hallazgos son: 1) el NT-proBNP demostró ser un mejor predictor de la supervivencia de 2 o 4 años que las variables relacionadas con ejercicio, 2) La combinación de NT-proBNP < 914 pg / ml y PETCO₂ @ AT ≥ 30 mm Hg tuvieron pronóstico valor durante el período de 4 años y 3)

El primer artículo que conforma esta tesis doctoral (52) en un estudio observacional de cohorte, se describen los factores clínicos y pronósticos de 379 pacientes consecutivos con diagnóstico de HAP en quienes se inició el tratamiento entre 1984 y 2014. Además, se categorizan en 3 períodos de tiempo (1984-2004, 2004-2009 y 2010-2014). La justificación para definir estos periodos de tiempo se basó en avances significativos en el manejo de la HAP, incluido el desarrollo y la disponibilidad de terapias médicas dirigidas, y las publicaciones de las guías conjuntas de la Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Europea de Neumología para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar en 2004 y 2009. Esta cohorte nos permite revisar el impacto clínico de los avances en el campo para los pacientes tratados en el centro de referencia nacional.

El enfoque de un solo centro tiene ventajas inherentes, como son, la homogeneidad de la calidad de los datos y la consistencia en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad. Durante el largo período de tiempo cubierto por

este centro, el número de terapias de HAP disponibles en España aumentó dramáticamente; los prostanoides intravenosos estaban disponibles en la década de 1990 y se unieron a ellos la terapia por vía oral (inhibidores de PD5 y antagonistas de ERA) a principios de la década de 2000. Los datos presentados deben ponerse en perspectiva con varios aspectos, incluidos el desarrollo de fármacos y los conceptos de tratamientos emergentes, recomendaciones específicas dadas por varios simposios mundiales y publicaciones en hipertensión pulmonar. Al hacerlo, hay que destacar varios puntos:

- a. **El fenotipo clínico de los pacientes** de esta cohorte muestra que la media de edad de los pacientes a los cuales se les diagnóstico de HAP idiopática no cambia a lo largo del tiempo. Este hallazgo es llamativo y contrasta con lo reportado por otros registros poblacionales como el Registro COMPERA, registro inglés o el registro francés en el cual se ha observado un aumento constante a lo largo del tiempo en la edad media en el momento del diagnóstico en pacientes con IPAH, mostrando una edad media de 71, 62 y 55 años respectivamente en el análisis más reciente.(34,59,60)

Posterior a la publicación de nuestra experiencia (52) han sido publicados los datos de la experiencia de 10 años del Centro de referencia de Giessen (61) en el manejo de la HAP. Nuestra serie muestra una mejor supervivencia 91,9 frente a 88%, 80,1 frente a 72% y 67,6 frente a 59% al 1º, 3º y 5º año respectivamente. Aunque la distribución de la etiología de HAP es similar entre ambos centros en el nuestro hay más pacientes diagnosticados de EVOP (7% frente a 4%). Así mismo, hay algunas características que difieren entre la

población entre nuestra cohorte y la cohorte de Giessen y que respectivamente pueden explicar estas diferencias en supervivencia: mayor tiempo de seguimiento (54 frente a 37 meses), menor pérdida de pacientes en el seguimiento (4 frente a 7,8%) menos pacientes diagnosticados en CF III o IV (72% frente a 81%), menor edad al diagnóstico (44 frente a 51 años) y mejor T6M (396 frente a 325 metros).

Epidemiológicamente, en 30 años de experiencia hay datos que merece la pena mencionar, existe la presencia constante de HAP idiopática y hereditaria, pero con un aumento paulatino en el número de pacientes que se diagnosticaron de formas más complejas de hipertensión pulmonar como son la enfermedad venooclusiva pulmonar, la HAP asociado a cardiopatías congénitas y la hipertensión portopulmonar. El aumento de casos de enfermedad venooclusiva pulmonar, se explica por un conocimiento más profundo de la enfermedad y mejores instrumentos diagnósticos más que por un aumento real en la incidencia. De manera similar, el aumento de la hipertensión portopulmonar se explica por la aplicación de métodos sistemáticos de screening de hipertensión pulmonar en pacientes candidatos a trasplante hepático. Este hecho también está presente en los datos del registro de Giessen (61) en donde la hipertensión portopulmonar constituye un 7% de su casuística, poniendo de manifiesto nuevamente el valor de los centro de referencia para el manejo de formas más complejas de hipertensión pulmonar.

Un aspecto único en España es la epidemia del síndrome tóxico por aceite de colza que se produjo a principios de 1980. Aproximadamente 4,000 individuos afectados desarrollaron HAP, que fue espontáneamente reversible en la gran

mayoría de los casos (52). Sin embargo, un pequeño grupo desarrolló HAP crónica severa con el tiempo, con amplias variaciones en el periodo de latencia. Si bien aproximadamente 75% de estos pacientes fueron diagnosticados antes de 2004, estos casos continuaron siendo diagnosticados en otros períodos de tiempo, lo que representa un 2,9% (2004-2009) y un 4,9% (2010-2014) de pacientes con HAP recién diagnosticados, lo que indica una latencia altamente variable. Esto concuerda con el concepto de que el inicio de la progresión de la HAP crónica no se induce por un solo factor, sino que requiere un "*second hit*" y / o la combinación de un activador y la susceptibilidad genética en pacientes individuales (62).

Otro aspecto particular de la población española con hipertensión pulmonar, es la enfermedad veno-oclusiva pulmonar hereditaria (EVOP) que se asocia con la mutación fundadora (p.Pro1115Leu) en el gen EIF2AK4 (7). Nuestro grupo describió dicha mutación homocigótica en 18 pacientes gitanos entre 5 familias no relacionadas con la enfermedad venooclusiva pulmonar hereditaria (7,8). En la actualidad, la población gitana en España se caracteriza por un alto nivel de consanguinidad, se estima que hay alrededor de 750.000 personas distribuidas en todo el mundo. En nuestra experiencia (8,9) y la de otros grupos (58,63), el pronóstico de los pacientes con EVOP es mucho más pobre que en otras formas de HAP, con una supervivencia libre de fallecimiento o trasplante en el primer año del 40% para la población general y un 0% para los pacientes que no toleran el tratamiento vasodilatador pulmonar independientemente de la presencia o ausencia de una mutación paralela subyacente. Así mismo (52,53), el 75% de los pacientes con EVOP llegaron a nuestro centro en estado crítico.

El corto tiempo de evolución desde el diagnóstico y la ausencia de tratamiento específico hacen imprescindible la derivación inmediata ante la sospecha de EVOP.

La identificación de pacientes con EVOP es un reto, las características clínicas y radiológicas establecen la sospecha, pero no confirman el diagnóstico. El diagnóstico de certeza se consigue con el análisis histológico de los pulmones explantados tras el trasplante o postmortem. Debido a los riesgos anestésicos y quirúrgicos que implica la biopsia pulmonar en un paciente con hipertensión pulmonar grave se desaconseja su realización. El conocimiento de mutaciones en el gen EIF2AK4 en homocigosis establece un diagnóstico de certeza de EVOP familiar. Sin embargo, un estudio reciente (63) sugiere un *overlap* entre la EVOP y la IPAH mayor de lo que se había reconocido anteriormente.

Los autores examinaron las mutaciones EIF2AK4 y las características fenotípicas en una cohorte de 864 pacientes con HAP hereditario o idiopático y 16 pacientes adicionales con diagnóstico de EVOP. Observaron mutaciones bialélicas EIF2AK4 en 14 pacientes. Sin embargo, <50% (5 de los 14) habían sido diagnosticados clínicamente con EVOP y curiosamente, 9 pacientes con un diagnóstico clínico de IPAH tenían mutaciones para el EIF2AK4 demostrando que el diagnóstico era erróneo

Los pacientes con EVOP hereditaria tenían menor capacidad de difusión de monóxido de carbono, fueron diagnosticados a una edad más temprana, eran

más propensos a tener hallazgos radiológicos de EVOP, todo esto es similar a los datos del grupo francés (10) de pacientes con EVOP con mutaciones EIF2AK4 bialélicas que son sustancialmente más jóvenes en el momento del diagnóstico, pero tienen una enfermedad igualmente grave enfermedad en términos de características hemodinámicas y funcional, en comparación con los pacientes que no tienen mutaciones de EIF2AK4.

Así, la relación genotipo-fenotipo de estos pacientes pueden ser mucho más complejas y menos claro de lo esperado. Parece que hay una mayor superposición clínica entre los pacientes con IPAH y EVOP de lo que estaba establecido. El estudio genético es una herramienta de indudable importancia para conseguir un diagnóstico adecuado a día de hoy, el ser portador de una mutación EIF2AK4 establece el diagnóstico de certeza de EVOP, las formas hereditarias no tienen peor pronóstico que las formas esporádicas.

Actualmente se desconoce las diferencia y consecuencias de ser heterocigotos compuestos frente homocigotos para una variante patógena del EIF2AK4, es necesario continuar con las investigaciones en curso para clarificar todos estos aspectos .

- b. **Diagnóstico de la enfermedad:** El 72% de los pacientes se diagnosticaron en clases funcionales avanzadas (CF III-IV de la OMS) (52). Desafortunadamente, este hecho también concuerda con lo de otros registros (34,59,60) e indican que incluso ahora, la mayoría de pacientes se diagnostican con un retraso inaceptable. A pesar de los numerosos esfuerzos para aumentar la conciencia

de esta enfermedad y mejorar los procedimientos diagnósticos, esta ha sido una experiencia bastante frustrante para los médicos dedicados a esta enfermedad. Sin embargo, los datos de nuestro estudio exponen por primera vez que el porcentaje de pacientes con HAP diagnosticados en clase funcional III o IV haya disminuido desde el 88,3% antes del 2004, hasta el 67% en 2004-2009 y el 58% en 2010-2014 (52). Este hecho es destacable, no solo por el hecho de hacer un diagnóstico precoz sino por ser el paso crítico para iniciar el tratamiento en etapas más tempranas de la enfermedad.

- c. **Estrategia terapéutica:** Los centros de referencia deben proporcionar la atención y el tratamiento rutinarios de los pacientes con HAP y tener acceso a todo el espectro de terapias específicas de HAP incluyendo análogos de prostaciclina, trasplante pulmonar y terapias puente al trasplante. El cambio en la estrategia terapéutica actual (19–21) ha conducido a cambios en la aproximación a los pacientes con HAP. En nuestra cohorte un incremento sostenido de pacientes que recibieron tratamiento combinado pasan de 2,3% antes de 2004 a un 10% entre 2004 y 2009 y alcanzando un 27% entre los años 2010- 2014 (52). Este incremento en la terapia combinada de inicio es diferente con los registros actuales, ya que la utilización de la doble terapia dio inicio en nuestra cohorte previo a la publicación del ensayo clínico AMBITION (20,22) y de las guías de práctica clínica actuales (1). Recientemente, los investigadores utilizaron el Registro Sueco de HAP (SPAHR) para explorar la posible ventaja pronóstica de pasar del perfil de no bajo riesgo de esta última directriz a un perfil de bajo riesgo (64). De los 530 pacientes que tenían HAP, 383 completaron una evaluación de seguimiento de un año. Los 54 pacientes

que mejoraron del riesgo no bajo al riesgo bajo tuvieron una supervivencia similar de 1, 3 y 5 años (98%, 96% y 96%) en comparación con los que permanecieron en el subgrupo de bajo riesgo al inicio del estudio y durante el seguimiento (100%, 98% y 89%). Debido a que el estudio también mostró que el grupo que se deterioró en la categoría de riesgo (es decir, de categorías de riesgo bajo a intermedio o alto) tuvo peores resultados, proporcionó la base para una estrategia de tratamiento agresiva con el objetivo de lograr perfil de bajo riesgo.

En nuestra serie (52,53), el uso de prostaciclina es común se han utilizado en 205 pacientes (56%). El 70% de los que fallecieron y el 75% de los pacientes que se encontraban en CF IV se encontraban en tratamiento con análogos de prostaciclina. En el registro REVEAL (registro de EEUU), la utilización de prostaciclina es claramente menor, solo el 43% de los pacientes fallecidos fueron tratados (65). En el REHAP (registro español), únicamente el 50% de los pacientes en CF IV recibieron prostaciclina (66). Esta diferencia entre datos de registros poblacionales y un centro experto se explica por la necesidad de una organización asistencial compleja que dé respaldo a la utilización de estos fármacos y garantice la seguridad y la excelencia en su tratamiento.

En nuestra experiencia, la septostomía auricular ha permitido la estabilización clínica del paciente y la realización electiva de trasplante pulmonar con éxito en 5 pacientes con triple terapia incluida la utilización de análogos de prostaciclina. (52,67). Incluso en el contexto de este tratamiento óptimo, la septostomía auricular proporcionó beneficios clínicos adicionales en todos los pacientes, mejorando la clase funcional y resolviendo la insuficiencia cardíaca

derecha refractaria y los síncope. El hecho de que la septostomía auricular no se establezca como tratamiento general se debe probablemente a la relativamente alta mortalidad y complicaciones asociadas (5% y 16%, respectivamente respectivamente). En nuestra serie ningún paciente presentó complicaciones inherentes al procedimiento. Por tanto, es una técnica que en manos expertas y con una adecuada selección del paciente constituye una opción terapéutica para los pacientes con insuficiencia cardiaca derecha avanzada, ya sea como puente al trasplante pulmonar o como tratamiento en aquellos pacientes no candidatos a trasplante.

d. Estratificación pronóstica.

Los resultados presentados (52) muestran, que la evaluación de las variables demográficas no modificables y con un impacto pronóstico subrayan la necesidad de establecer estrategias terapéuticas desde el inicio para pacientes con un perfil de alto riesgo. Las variables pronósticas modificables relacionadas con la evolución de la enfermedad como la CF IV, el T6M <475 metros, y una PAD > 8 mmHg, son superponibles a la mayoría de los registros (28) y apoyan la recomendación de las guías clínicas (23) de realizar valoración pronóstica multifactorial. Asimismo, se realizó un análisis con variables compuestas que discrimina a los pacientes en CF III-IV de aquellos que tienen mayor riesgo y podrían necesitar un tratamiento más agresivo, demostrando que la combinación de criterios establece una mayor probabilidad de deterioro clínico (52). Kane et al. (68) exploraron esta estrategia en una cohorte de 484 pacientes; la estimación pronóstica multifactorial conseguía un modelo con buena capacidad de predicción, con un C-índice de 0,84. Nuestro modelo

multivariable, con la incorporación de criterios compuestos (CF + PM6M y CF + presión auricular derecha) consigue un C-índice de 0,80.

Las Guías de ESC/ERS basa el enfoque terapéutico a los pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP) en una estratificación del riesgo individualizada. Sin embargo, propone utilizar sólo variables modificables y no incluyen otras variables de importante valor pronóstico como la etiología de HAP, edad, sexo o comorbilidades, etc.

Posterior a la publicación del primer artículo que conforma esta tesis (52), el método óptimo para implementar esta herramienta en la práctica clínica ha sido evaluado por estudios independientes de los grupos suecos, alemán y francés(24,30,31), que ha suscitado mucha discusión en el *6th World Symposium on Pulmonary Hypertension*. A pesar de la simplicidad y la coherencia de la herramienta de riesgo ESC/ERS, existen algunas limitaciones importantes. Los registros europeos utilizados en estos estudios (34,69,70) fueron prospectivos; sin embargo, el análisis fue retrospectivo, sufrió pérdida de sujetos significativas durante el seguimiento, incluyó sólo pacientes incidentes y no ha sido validado de forma prospectiva. A diferencia de la puntuación de riesgo REVEAL, los criterios de la herramienta ESC/ERS no se ponderan según la importancia relativa. Tampoco se ha demostrado que ningún grupo de riesgo de ESC/ERS prediga el empeoramiento clínico o las hospitalizaciones, ni que se haya estudiado en todos los subgrupos de HAP. Dicho esto, la puntuación de riesgo REVEAL también requiere validaciones prospectivas y contiene ciertas variables que no se observan con frecuencia

(por ejemplo RVP>32 UW), de naturaleza subjetiva (insuficiencia renal) o con muchos pocos puntos de corte (p.e T6M, NTproBNP). También ambas herramientas de estratificación pronóstica se beneficiarían al incorporar más información sobre pruebas de imagen y función del ventrículo derecho, ya que la función éste es primordial para el pronóstico de la enfermedad.

En cuanto a los factores pronósticos de supervivencia, la serie de Giessen (61) describe en el análisis univariante como factores pronósticos la clase funcional NYHA III [HR 1.80 (1,18 – 2,77 p 0.007], CF IV [HR 3.60 (3.60 2,29 - 5,65 p<0.001)] , Edad > 71 [HR 1,97 (1,34 – 2,88 p 0.001], sexo masculino [HR 1,29 (1,02 – 1,64 p 0.033)] y diferentes valores de HR según la distancia recorrida en el T6M <390 mts. Sin embargo, en el modelo multivariable la clase funcional pierde capacidad predictiva. Nuestro modelo univariante muestra el sexo, la edad, la etiología de la HAP, el T6M, la clase funcional y la presión auricular derecha como factores pronósticos. El incluirlos en el análisis multivariante: el sexo masculino [HR n 1,52 (1,09-2,12) p 0,0142], la edad mayor de 56 años [HR 1,95 (1,38-2,77) 0,0002], la etiología de la HAP [(HAP-ETC, HPOPu, otras) HR 1,51 (1,06-2,14) 0,0221 EVOP HR 2,87 (1,67-4,92) 0,0001] y los criterios compuestos [Criterio 1 HR 1,46 (1,03-2,07) 0,0334; Criterio 2 HR 1,59 (1,15-2,20) 0,0047] mantuvieron su capacidad pronóstica.

La prueba de esfuerzo cardiopulmonar (PECP) es una herramienta de valoración de la capacidad de esfuerzo que permite integrar la función cardíaca, el intercambio de gases y la fisiología muscular. El consumo máximo

de oxígeno ha demostrado ser un factor pronóstico predictivo de la supervivencia en la hipertensión pulmonar.

El papel de la prueba de esfuerzo cardiopulmonar como predictor pronóstico en la HAP ha sido evaluado en diversos estudios. El primero de ellos fue publicado por Wensel y colaboradores en 2002 (71) en donde analizaron 86 pacientes con HAP idiopática, tratados con prostanoïdes, seguidos durante una media de 567 ± 48 días. Se objetivó que un consumo de oxígeno pico (VO_2 pico) $> 10,4$ ml/kg/min se asociaba a una mayor supervivencia de forma significativa.

Los predictores no invasivos derivados de la prueba de esfuerzo cardiopulmonar, han ganado mucha atención en los últimos años. En ese sentido, en el segundo artículo de esta tesis doctoral (51) con el objetivo de determinar el valor predictivo de variables de prueba de esfuerzo cardiopulmonar y NTproBNP en la supervivencia se realizó un seguimiento a 148 pacientes (30% varones) durante una media de 6,5 años y diversas etiologías de HAP: idiopática (67%), asociada a enfermedad de tejido conectivo (17%) o HAP asociada a cardiopatía congénita (10%). Los datos de supervivencia se calcularon a partir del momento de la realización de la prueba de esfuerzo cardiopulmonar. Los análisis univariado de Cox de riesgos proporcionales reveló la siguiente relación de riesgo significativo (HR) los valores a los 2 años: HR = (IC del 95%: 0,46 a 0,97; $p = 0,036$) 0,67 por cada aumento de 12 vatios durante prueba de esfuerzo cardiopulmonar; HR (IC del 95%: 1,00 a 1,10; $p = 0,020$) = 1,07 para el equivalente ventilatorio del dióxido

de carbono en el umbral anaeróbico (VE / VCO_2 en el umbral anaerobio); HR (IC del 95%: 0,73 hasta 0,94; $p = 0,008$) = 0,84 por cada aumento de 30 metros en TM6M; y (IC del 95%: 1,10 a 1,42; $p < 0,001$) HR = 1,25 por cada aumento de 300 pg / ml en el NT-proBNP. El análisis de esta serie de pacientes podemos extraer información pronostica importante: el NT-proBNP demostró ser un mejor predictor de la supervivencia de 2 o 4 años que las variables relacionadas con ejercicio. La combinación de NT-proBNP < 914 pg / ml y $PETCO_2 @ AT \geq 30$ mm Hg tuvieron un mejor valor pronóstico durante el período de 4 años. A pesar de su simplicidad y uso generalizado, el TM6M, no fue sensible para diferenciar sobrevivientes frente a no sobrevivientes a lo largo plazo.

Wensel y colaboradores (57) en un estudio cuyo objetivo era investigar el potencial valor pronóstico del uso combinado de los parámetros derivados de prueba de esfuerzo cardiopulmonar y parámetros hemodinámicos en una cohorte de pacientes con HAP idiopática o familiar. El análisis multivariante mostro que porcentaje predicho de consumo máximo de oxígeno predicho (% del valor de VO_2 pico [Risk Ratio de 0,95), la resistencia vascular pulmonar (RVP [1.105,]) y el aumento de la frecuencia cardiaca durante el ejercicio (ΔHR [0,974]) fueron predictores pronósticos independientes ($p < 0.0001$). Al combinar variables por VO_2 pico y mediana de resistencia vascular pulmonar mostró una supervivencia a 1 año peor para los pacientes con baja VO_2 pico / alto RVP en comparación cualquiera de las combinaciones de estos parámetros, logrando una supervivencia a los 10 años en este grupo del 19%. Por tanto, este estudio

demuestra que el uso combinado de VO_2 pico y RVP proporciona información precisa estratificación del riesgo. Un hecho a resaltar frente a este estudio, es que en nuestra cohorte (3), se utiliza una estrategia no invasiva en todo momento y proporciona datos diferenciales en cuanto a la supervivencia.

Groepenhoff y colaboradores (56) en un grupo de 115 pacientes con HAP del grupo 1 y del grupo 4, seguidos entre 2002 y 2007, demostraron una mejor supervivencia a 4 años en pacientes con el $EqCO_2 < 52$, el $VO_{2\text{ pico}} > 13.2$ y un incremento del pulso de $O_2 > 3.3$ ml. Fue la primera vez que se incluye un parámetro de eficiencia ventilatoria ($EqCO_2$) como parámetro pronóstico. Sobre todo, el consumo pico de oxígeno se ha establecido como un objetivo terapéutico en la HAP, imperando la necesidad de ir escalando el tratamiento hasta alcanzar un objetivo de al menos 15ml/kg/min ya que esto implica un mejor pronóstico (1). En pacientes jóvenes, esto puede ser un enfoque limitado, y el porcentaje predicho del consumo máximo de oxígeno proporciona una mejor información al respecto, así el objetivo a tener en cuenta es que sea mayor de un 65% del valor predicho.

La intolerancia al ejercicio en pacientes con enfermedad pulmonar vascular es multifactorial y las características clave de la prueba de esfuerzo cardiopulmonar son la reducción de la capacidad aeróbica máxima con deterioro de la función cardiovascular y la ineficacia ventilatoria con deterioro del intercambio gaseoso. Por lo tanto, y aquí el valor de nuestro estudio (51) se han determinado indicadores útiles de supervivencia a medio / largo plazo en

grandes cohortes de pacientes con HAP combinando métodos no invasivos como son la prueba de esfuerzo cardiopulmonar y el NTproBNP.

Nuestra práctica, es realizar una evaluación completa del riesgo (1) en el momento del diagnóstico y luego repetir todas las medidas (excepto el cateterismo cardiaco derecho) a los 3-6 meses para proporcionar la mejor descripción fisiopatológica del paciente después del tratamiento. Creemos que este es el mejor estándar de atención a partir del cual se puede medir el deterioro en cualquier momento en el futuro, pero no es necesario repetir el CCD de forma rutinaria, a menos que la estratificación no invasiva del riesgo no proporcione una indicación clara del estado de la enfermedad.

e. Trasplante pulmonar o cardiopulmonar:

El trasplante pulmonar debe considerarse en todos los pacientes con HAP grave que tienen una respuesta inadecuada a un tratamiento farmacológico específico óptimo (1,72), aunque se utiliza con poca frecuencia en los pacientes con HAP, con sólo unos 100 procedimientos realizados anualmente en todo el mundo (54). En los pacientes con HAP, la disponibilidad limitada de órganos lleva a una mayor mortalidad en la lista de espera (19% anual desde la implantación de LAS Score), una mortalidad significativamente superior a la del resto de enfermedades con indicación de trasplante de pulmón (73,74). Por este motivo, las guías de práctica clínica (1) proponen una derivación temprana con el fin de minimizar el efecto de las limitaciones impuestas por la disponibilidad de órganos (54,75). Aunque la utilización de sistemas de soporte extracorpóreo puede potencialmente minimizar la mortalidad en la lista de espera, el

trasplante pulmonar electivo sigue siendo la estrategia óptima y, cuando es posible, debe ser la primera opción para los candidatos a trasplante (54,76).

La evolución del trasplante pulmonar en nuestro centro ha mostrado una tendencia a lo largo del tiempo (52). Se incluyó a 48 pacientes en lista de espera de trasplante y se han realizado 36 trasplantes: 9 cardiopulmonares y 27 bipulmonares. El número y el tipo de trasplante realizado variaron: el 14% (2 cardiopulmonares y 3 bipulmonares), el 17% (5 cardiopulmonares y 1 bipulmonar) y el 69% (todos bipulmonares) de todos los trasplantes en el primero, el segundo y el tercer periodo respectivamente. A partir de 2011, los TP se han realizado en nuestro centro. A partir del año 2,011 se realizó en código urgente un 15% de los TP por HAP y en la mitad se ha necesitado una estrategia puente al TP, fundamentalmente el soporte con ECMO.

El Registro Español de HAP (REHAP) (66) proporciona datos clínicos fiables sobre la utilización del trasplante pulmonar/cardiopulmonar y el fallecimiento de los pacientes con HAP. En dicho registro, sólo 36 de 1391 pacientes incidentes (2.6%) se sometieron a trasplante pulmonar o cardiopulmonar. Se observó un impacto limitado del trasplante sobre la mortalidad en la población incidente de REHAP. Este resultado podría reflejar un uso insuficiente del trasplante como estrategia terapéutica para los pacientes con HAP más graves (1,48) Un dato que llama la atención del REHAP es el 10% de las muertes ocurren en clases funcionales I y II NYHA, lo que subraya la complejidad de la evaluación pronóstica de los HAP. En nuestra cohorte (52), 7 pacientes (1%) fallecieron en clase funcionales I y II en el primer año de diagnóstico.

Además, el 6% de los pacientes del REHAP fallecieron por una causa no relacionada con la HAP (77). Por último, sólo la mitad de los pacientes potencialmente elegibles se sometieron a trasplante y, en el mejor de los casos, si todos los pacientes elegibles se hubieran sometido a un trasplante, esto significaría un 5,2% de toda la población de HAP incidentes.

Estos resultados son consistentes con el hecho de que el uso real del trasplante para la mayoría de las enfermedades respiratorias es limitado y sólo un pequeño número de pacientes reciben un trasplante como tratamiento (54). En nuestra serie (52), evolutivamente y a pesar de disponer de diferentes opciones terapéuticas se ha incrementado la utilización del trasplante pulmonar, desde un 2% antes de 2004 a 25% a partir del año 2010 (28).

El punto en el que un paciente debe ser referido para el trasplante pulmonar es complejo y quizá el punto crítico. La enfermedad rara vez progresa de manera uniforme y ocasionalmente los pacientes experimentan un deterioro repentino que es difícil de anticipar con las herramientas de diagnóstico disponibles (78). Esta imprevisibilidad conduce a situaciones críticas con altas tasas de mortalidad en las listas de espera, y algunas veces se pierde la elegibilidad para el trasplante por caquexia cardíaca, debilidad muscular severa y/o fallo multiorgánico. A pesar del rigurosa vigilancia clínica de pacientes con una evaluación pronóstica multifactorial periódica, en esta serie (53), el 16% de nuestros pacientes requirió trasplante pulmonar urgente. Esta situación es claramente diferente para aquellos pacientes que fueron remitidos desde otros hospitales en estado crítico: fue posible incluir cuatro de ellos en la lista urgente

de trasplante, el 75% de los cuales requirió soporte de ECMO. Por ello, las últimas guías clínicas (1) han optado por diferenciar entre el momento en que un paciente debe ser referido para evaluación de trasplante y el momento en que un paciente debe ser colocado en la lista de espera activa . Este cambio promueve la inclusión realista del trasplante en el algoritmo de tratamiento de la hipertensión pulmonar.

Además en esta serie (52,53), hay pacientes que han podido mejorar su supervivencia después de mucho tiempo con análogos de prostaciclina a los que han agregado la supervivencia lograda con el trasplante pulmonar. La enfermedad venooclusiva pulmonar progresa rápidamente y tienen opciones de tratamiento limitadas (9,53). Es esencial que los pacientes con esta enfermedad sean derivados temprano a un programa de trasplante. Según una serie clínica recientemente publicada y la más grande de pacientes EVOP en espera de trasplante (79), la tasa de mortalidad de pacientes con EVOP en la lista de espera fue del 22% a los 6 meses, mientras que la tasa de mortalidad de pacientes con HAP fue del 11%. En nuestra experiencia, el 66% de los pacientes con enfermedad venooclusiva remitidos se encontraban en estado crítico y requerían un trasplante urgente. Además, el 50% de ellos requirió soporte de ECMO durante los primeros 3 meses después del diagnóstico. Ninguno de los pacientes tuvo que ser retirado de la lista de espera debido a que contaban con el apoyo de la ECMO y porque pasaron a la lista una vez que se activó el código de urgencia.

Existe una gran controversia sobre si el trasplante pulmonar urgente debe ser una opción de tratamiento para los pacientes con cualquiera de las patologías para las que se realiza trasplante, dado su mayor nivel de complejidad y la mortalidad perioperatoria. Esta cohorte (53) a pesar de que el 12% de los casos requirieron conexión a ECMO, la supervivencia fue similar en el trasplante urgente por HAP que en el trasplante electivo, así como tiempos de ventilación mecánica y estancia en la UCI similares. ECMO se puede utilizar como un puente al trasplante y como soporte postquirúrgico hasta la recuperación de disfunción primaria del injerto.

f. Supervivencia.

En toda la cohorte (52) la supervivencia libre de muerte o trasplante de 92,2, 80,6 y 68,5% en el 1º, 3º y 5º año respectivamente, alcanzando una mediana de supervivencia de 9 años y en el caso de la hipertensión arterial idiopática 11 años. Estos datos son mejores comparados a los datos publicados en los registros Giessen, REHAP, COMPERA y REVEAL que respaldan las mejoras que se han producido comparado con la supervivencia de 2,8 años observados en los pacientes con hipertensión pulmonar primaria observada en el registro de National Institute of Health (4). Esto probablemente refleja las mejoras sustanciales en el campo a lo largo del tiempo, ya que en general la supervivencia mejoró a medida que aumentaron las opciones de tratamiento y una adecuada estratificación pronóstica. La supervivencia libre de fallecimiento o trasplante en nuestra serie (52) fue mayor en las mujeres, los pacientes con PAD < 8 mmHg, T6M > 475 metros y aquellos con la clase funcional I-II de la

OMS. Esto es consistente con la estratificación de riesgo para pacientes con HAP recomendada en las pautas actuales de ECS / ERS (1).

La supervivencia a largo plazo del trasplante pulmonar en esta serie (52) (95% a 1 mes, 95% a los 3 meses, 84% a los 12 y 36 meses) fue similar a la obtenida en otras cohortes a partir de 2005 (80), pero mayor que en los registros internacionales y nacionales (76% y 46% de supervivencia a los 3 meses, respectivamente) (54,55). La mortalidad intrahospitalaria en esta serie (53) es inferior al 5%, que es cercana a la observada en algunos hospitales con más de 100 pacientes que se sometieron a trasplante por esta patología (54,81), e inferior a la de los registros de trasplantes internacionales y nacionales (66,77). Esto sucede probablemente por el trabajo continuado y coordinado de la unidad de hipertensión pulmonar con la unidad de trasplante pulmonar en nuestro centro, el manejo agresivo con utilización precoz de análogos de prostaciclina y la inclusión en lista de trasplante en un momento adecuado para que dicha opción sea viable como tratamiento final de la enfermedad.

Aunque la mortalidad fue baja, el 3% de los pacientes fallecieron en la lista de espera y la incidencia de complicaciones y el manejo intraoperatorio complejo de estos pacientes fue alta. Las complicaciones son frecuentes y los pacientes tuvieron que pasar largos períodos de ventilación mecánica, a menudo requirieron traqueotomía para facilitar la extubación.

g. **Limitaciones:**

Se estudió una cohorte de un solo centro, pero nuestro centro de referencia más grande de España y, por lo tanto, los datos de supervivencia pueden ser

representativos de la población española, aunque los casos más leves pueden no ser remitidos. El sesgo referencia también puede explicar parcialmente los patrones de supervivencia. Los tratamientos con HAP se utilizaron fuera de la etiqueta en una proporción sustancial de subtipos de HP.

9. CONCLUSIONES:

1. Nuestra serie presenta la mayor cohorte de pacientes con HAP y el mayor tiempo de seguimiento en España descritos hasta la fecha. Amplía la información disponible de cambios epidemiológicos, patrones de supervivencia a largo plazo y proporciona nueva información sobre variables clínicas compuestas y la utilidad de la integración de estas variables en la estimación del riesgo de deterioro clínico.
2. Epidemiológicamente hay una modificación en las etiologías de la HAP, los casos de hipertensión pulmonar asociado a aceite toxico de colza concentran su incidencia en la época previa al año 2,004 pero incluso ahora se diagnostican nuevos casos tras un largo periodo de tiempo tras la exposición. A partir del año 2010, se concentran pacientes más complejos con el aumento de la incidencia de casos de enfermedad venooclusiva pulmonar e hipertensión portopulmonar.
3. El trabajo multidisciplinario en el cribado de poblaciones de pacientes con enfermedades asociadas a HAP y familiares de pacientes con formas heredables de la enfermedad ha permitido diagnosticar a los pacientes de manera precoz, en mejor clase funcional y mejor situación hemodinámica.
4. El tratamiento de la enfermedad ha sufrido una drástica evolución con una tendencia a la utilización de terapia combinada de inicio y un alto grupo de pacientes fueron tratados con análogos de prostaciclina. Esto conlleva a una mediana de supervivencia libre de trasplante o muerte de toda la serie de 9 años y una supervivencia el primero, el tercero y el quinto año, que fueron del 92,2, el 80,6 y el 68,5% respectivamente.

5. La combinación de métodos no invasivos como NTproBNP y la prueba de esfuerzo cardiopulmonar poseen un adecuado valor predictivo de supervivencia a medio / largo plazo a lo largo del seguimiento de pacientes con HAP.
6. El trasplante pulmonar para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar y la enfermedad venooclusiva pulmonar es una opción real si se incorpora en el momento correcto dentro del algoritmo terapéutico de la hipertensión pulmonar, nuestra serie muestra una buena supervivencia a largo plazo tras el trasplante. Los pacientes trasplantados mostraron una supervivencia a corto plazo del 95% después del trasplante tanto al 1º y 3º mes, sin variación entre el TP urgente y electivo. A más largo plazo la tasa de supervivencia fue del 84% tanto a los 12 como a los 36 meses. Aunque la tasa de mortalidad en lista de espera en nuestra serie fue baja, un alta número de pacientes (9,7%) necesitaron el apoyo de un ECMO como puente para trasplante.

10. LINEAS DE TRABAJO FUTURO:

Es importante señalar que, a pesar de las mejoras significativas, seguimos estando lejos de poder curar la enfermedad y los pacientes siguen estando afectados por una morbilidad y mortalidad significativas. Por tanto, es crucial identificar nuevos objetivos tratables y desarrollar terapias adicionales que modifiquen la enfermedad. Hoy en día, la HAP no sólo se consideran el resultado de una desregulación del tono vascular, sino que se reconocen como una enfermedad proliferativa de los pequeños vasos de resistencia pulmonar. Los enfoques de investigación actuales se centran en estrategias de antirremodelado, mediadores inflamatorios, metabolismo y funciones mitocondriales (82,83). Aunque las cuestiones de seguridad impidieron la aprobación de otros medicamentos HAP (84), puede ser de vital importancia el seguimiento de estas estrategias prometedoras y el desarrollo de terapias que realmente apunten a las alteraciones morfológicas subyacentes de las arteriolas pulmonares.

A través del Registro Español de Hipertensión Arterial Pulmonar (REHAP) del cual el doctorando trabaja activamente, surgen varios proyectos de investigación traslacional.

Una mejor comprensión de la genética/epigenética, el establecimiento de nuevos biomarcadores, así como la mejora de las técnicas de imagen deberían ayudarnos a diagnosticar los HAP en las primeras etapas, captar mejor los escenarios de alto riesgo y las respuestas al tratamiento tanto en la circulación pulmonar como en el ventrículo derecho.

El primero de dos grandes proyectos, del que el doctorando forma parte como investigador colaborador a través de un proyecto FIS y a través del REHAP:

“Bases genético-moleculares de la hipertensión arterial pulmonar y su expresión fenotípica en la población española”, es un estudio observacional de cohortes ambispectivo de pacientes diagnosticados de hipertensión arterial pulmonar incluidos en el Registro Español de Hipertensión Pulmonar (REHAP) y el Registro Pediátrico de Hipertensión Pulmonar (REHIPED). Tiene como objetivos caracterizar 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; elaborar (a través de secuenciación de nueva generación), validación, aplicación y patente de un panel molecular de genes relacionados con HAP; y realizar una caracterización funcional de las nuevas mutaciones detectadas para establecer el papel del gen en la patogenia de la enfermedad. Además, en el subgrupo de pacientes con HAP y un perfil diferenciado.

De la misma manera, el segundo gran proyecto **“Bases genético moleculares de la medicina de precisión en la hipertensión arterial pulmonar”**, aunado con la información clínica de los registro REHAP y REHIPED tiene como objetivos: A) Realizar un estudio genómico completo de asociación (GWAS) de la respuesta al tratamiento en los pacientes con EVOP comparando los pacientes tolerantes al tratamiento frente a los pacientes con un comportamiento refractario o deletéreo, con el fin de identificar marcadores de respuesta favorable. B) Estudiar del remodelado vascular en las pacientes con EVOP tolerantes frente respuesta deletérea en el tejido pulmonar de los pulmones explantados, con el fin de identificar un patrón característico de mala respuesta que pueda ser evaluado con técnicas de imagen (TAC multidetector)

o con marcadores clínicos específicos. C) Realizar un rastreo molecular en pacientes: con HAP idiopática y hereditaria; EVOP esporádica o hereditaria. D) Realizar una caracterización funcional de las mutaciones nuevas detectadas para establecer el papel del gen en la patogenia de la enfermedad.

Además de la farmacoterapia moderna, las medidas generales y las terapias de apoyo también se consideran importantes (1). La heterogeneidad de la respuesta que se observa clínicamente, con algunos pacientes que tienen mejor supervivencia, mientras que otros se deterioran rápidamente a pesar del tratamiento apropiado. Sería de valor saber cuáles que pacientes son “adecuados respondedores” a la terapia de prostaciclina, prolongando así la supervivencia y la mejora de su estado funcional, y que los pacientes tienen menos probabilidades de responder y, por lo tanto, podrían beneficiarse de una terapia diferente o de una remisión temprana para un trasplante de pulmón. En trabajos preliminares (85) los pacientes que respondieron a la prostaciclina tenían alelos relacionados con el desarrollo celular, del sistema circulatorio y las vías relacionadas con el metabolismo de la aldosterona, la señalización cAMP y la contracción del músculo liso vascular. Los programas de entrenamiento y rehabilitación con ejercicios han demostrado ser seguros y eficaces en pacientes con HAP (77,82) y se incluyeron en las recomendaciones de las guías actuales con un alto nivel de evidencia (1). Aunque los programas de formación estructurados son escasos, la aplicabilidad generalizada y la continuación fiable del ejercicio más allá de la fase de formación inicial siguen siendo retos importantes.

Finalmente, la investigación y el cuidado de las enfermedades raras es un tema de actualidad en Europa, con la reciente aprobación por parte del Consejo de Administración Europeo, los estados miembros de la Red Europea de Centros de Referencias (ERN), incluyendo una para las enfermedades respiratorias raras (ERN - LUNG) (86), que ha propuesto construir una infraestructura integral para la gestión de datos de pacientes dentro de ERN-LUNG, y la hipertensión pulmonar será una condición clave probada en este Registro.

11. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. Galie N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J.* octubre de 2015;46(4):903-75.
2. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, Williams PG, Souza R. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2018 Dec 13. pii: 1801913. doi: 10.1183/13993003.01913-2018.
3. Navas P, Tenorio J, Quezada CA, Barrios E, Gordo G, Arias P, et al. Molecular Analysis of BMPR2, TBX4, and KCNK3 and Genotype-Phenotype Correlations in Spanish Patients and Families With Idiopathic and Hereditary Pulmonary Arterial Hypertension. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* noviembre de 2016;69(11):1011-9.
4. McGoon MD, Benza RL, Escribano-Subias P, Jiang X, Miller DP, Peacock AJ, et al. Pulmonary arterial hypertension: epidemiology and registries. *J Am Coll Cardiol.* 24 de diciembre de 2013;62(25 Suppl):D51-59.
5. Escribano-Subias P, Blanco I, Lopez-Meseguer M, Lopez-Guarch CJ, Roman A, Morales P, et al. Survival in pulmonary hypertension in Spain:

- insights from the Spanish registry. *Eur Respir J*. septiembre de 2012;40(3):596-603.
6. Alonso-Gonzalez R, Lopez-Guarch CJ, Subirana-Domenech MT, Ruiz JMO, Gonzalez IO, Cubero JS, et al. Pulmonary hypertension and congenital heart disease: An insight from the REHAP National Registry. *Int J Cardiol*. 1 de abril de 2015;184:717-23.
 7. Tenorio J, Navas P, Barrios E, Fernández L, Nevado J, Quezada CA, et al. A founder EIF2AK4 mutation causes an aggressive form of pulmonary arterial hypertension in Iberian Gypsies. *Clin Genet*. diciembre de 2015;88(6):579-83.
 8. Navas Tejedor P, Palomino Doza J, Tenorio Castaño JA, Enguita Valls AB, Rodríguez Reguero JJ, Martínez Meñaca A, Hernández González I, Bueno Zamora H, Lapunzina Badía PD, Escribano Subías P. Variable Expressivity of a Founder Mutation in the EIF2AK4 Gene in Hereditary Pulmonary Venooclusive Disease and Its Impact on Survival. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2018 Feb;71(2):86-94. doi: 10.1016/j.rec.2017.03.034. Epub 2017 Jul 9.
 9. Hernandez Gonzalez I, Ortiz Bautista C, de Pablo Gafas A, Perez Nuñez M, Ochoa Parra N, Garcia-Aranda B, Velazquez Martin MT, Escribano Subias P. Clinical phenotype and outcomes of heritable and sporadic pulmonary venooclusive disease: experience from a single referral centre. *Rev Esp Cardiol* 2017;70(suppl 1):237.
 10. Montani D, Girerd B, Jaïs X, Levy M, Amar D, Savale L, Dorfmueller P, Seferian A, Lau EM, Eyries M, Le Pavec J, Parent F, Bonnet D, Soubrier F,

- Fadel E, Sitbon O, Simonneau G, Humbert M. Clinical phenotypes and outcomes of heritable and sporadic pulmonary veno-occlusive disease: a population-based study. *Lancet Respir Med*. 2017 Feb;5(2):125-134.
11. Newman JH. Pulmonary Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1072–1077.
 12. Runo JR, Loyd JE. Primary Pulmonary Hypertension. *The Lancet* 2003; 361: 1533-1544.
 13. Selimovic N, Bergh CH, Andersson B, Sakiniene E, Carlsten H, Rundqvist B. Growth factors and interleukin-6 across the lung circulation in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009; 34: 662–668.
 14. Voelkel NF, Tuder RM. Hypoxia-induced pulmonary vascular remodeling: a model for what human disease? *J Clin Invest* 2000; 106: 733-8.
 15. Mazzei JA. Mecanismos fisiopatológicos involucrados y diagnóstico de la hipertensión arterial pulmonar. *Insuficiencia cardiaca* 2009; 4(1): 3-10.
 16. Dorfmueller P, Perros F, Balabanian K. Inflammation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2003; 22: 358-63.
 17. Rhodes CJ, Davidson A, Gibbs JS, Wharton J, Wilkins MR. Therapeutic targets in pulmonary arterial hypertension. *Pharmacol Ther* 2009; 121: 69-88.

18. Balabanian K, Foussat A, Dorfmueller P. CX(3)C chemokine fractalkine in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1419-25.
19. Morrell NW, Dnot S, Archer SL, Dupuis J, Lloyd-Jones P, MacLean R, McMurtry IF, Stenmark KR, Thistlethwaite PA, Weissmann N, Yuan JX, Kenneth-Weir E. Cellular and Molecular Basis. *Journal of the American College of Cardiology* 2009; 54(1): Suppl S.
20. Farina S, Correale M, Bruno N, et al. The role of cardiopulmonary exercise tests in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev* 2018; 27: 170134.
21. Zhao QH, Wang L, Pudasaino B, et al. Cardiopulmonary exercise testing improves diagnostic specificity in patients with echocardiography-suspected pulmonary hypertension. *Clin Cardiol* 2017; 40 (2): 95-101.
22. Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ, et al. Gas Exchange detection of exercise-induced right-to-left shunt in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2002; 105: 54-60.
23. Warwick G, Thomas PS, Yates DH. Biomarkers in pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2008;32:503–12.
24. Frantz RP, Farber HW, Badesch DB, Elliott CG, Frost AE, McGoon MD, et al. Baseline and Serial Brain Natriuretic Peptide Level Predicts 5-Year Overall Survival in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension: Data From the REVEAL Registry. *Chest.* 31 de enero de 2018;

25. Lau EMT, Giannoulatou EC, Celermajer DS, Humbert M. Epidemiology and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Nat Rev Cardiol*. 2017 Oct;14(10):603-614. doi: 10.1038/nrcardio.2017.84. Epub 2017 Jun 8.
26. Galiè N, Barberà JA, Frost AE, Ghofrani H-A, Hoeper MM, McLaughlin VV, et al. Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*. 27 de agosto de 2015;373(9):834-44.
27. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galiè N, Ghofrani H-A, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 29 de agosto de 2013;369(9):809-18.
28. Sitbon O, Channick R, Chin KM, Frey A, Gaine S, Galiè N, et al. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*. 24 de diciembre de 2015;373(26):2522-33.
29. McLaughlin VV, Hoeper MM, Channick RN, et al. Pulmonary arterial hypertension-related morbidity is prognostic for mortality. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71:752–63.
30. Jiménez D, Quezada CA, Escribano P. Surrogate Endpoints for Pulmonary Hypertension Management and Trial Design: Moving in the Right Direction. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Feb 20;71(7):764-765. doi: 10.1016/j.jacc.2017.12.029.
31. Hoeper MM, McLaughlin VV, Dalaan AM, Satoh T, Galiè N. Treatment of pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med*. 2016 Apr;4(4):323-36. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00542-1. Epub 2016 Mar 12.

32. Galiè N, Corris PA, Frost A, et al. Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62 (suppl): D60–72.
33. Galiè N, Müller K, Scalise AV, Grünig E. PATENT PLUS: a blinded, randomised and extension study of riociguat plus sildenafil in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2015; 45: 1314–22.
34. Hoeper MM, Huscher D, Ghofrani HA, et al. Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. *Int J Cardiol* 2013; 168: 871–80.
35. Del Pozo R, Blanco I, Hernández-González I, López-Meseguer M, López-Reyes R, Lázaro-Salvador M, Elías-Hernández T, Álvarez-Vega P, Pérez-Peñate GM, Martínez-Meñaca A, Bedate P, Escribano-Subias P; REHAP investigators Real-life experience of inhaled iloprost for patients with pulmonary arterial hypertension: Insights from the Spanish REHAP registry.. *Int J Cardiol*. 2019 Jan 15;275:158-164.
36. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346: 896–903.
37. Galiè N, Rubin L, Hoeper M, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 2093–100.
38. Galiè N, Olschewski H, Oudiz RJ, et al, and the Ambrisentan in Pulmonary Arterial Hypertension, Randomized, Double-Blind, Placebo-

- Controlled, Multicenter, Efficacy Studies (ARIES) Group. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation* 2008; 117: 3010–19.
39. Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al, and the Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005; 353: 2148–57.
40. Simonneau G, Rubin LJ, Galie N, et al. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008; 149: 521–30.
41. Galiè N, Brundage BH, Ghofrani HA, et al, and the Pulmonary Arterial Hypertension and Response to Tadalafil (PHIRST) Study Group. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2009; 119: 2894–903.
42. Ghofrani HA, Galiè N, Grimminger F, et al, and the PATENT-1 Study Group. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369: 330–40.
43. Olschewski H, Simonneau G, Galiè N, et al, and the Aerosolized Iloprost Randomized Study Group. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347: 322–29.

44. McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 1257–63.
45. Hoeper MM, Leuchte H, Halank M, et al. Combining inhaled iloprost with bosentan in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2006; 28: 691–94.
46. Tapson VF, Torres F, Kermeen F, et al. Oral treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in patients on background endothelin receptor antagonist and/or phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy (the FREEDOM-C study): a randomized controlled trial. *Chest* 2012; 142: 1383–90.
47. Tapson VF, Jing ZC, Xu KF, et al, and the FREEDOM-C2 Study Team. Oral treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in patients receiving background endothelin receptor antagonist and phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy (the FREEDOM-C2 study): a randomized controlled trial. *Chest* 2013; 144: 952–58.
48. Jing ZC, Parikh K, Pulido T, et al. Efficacy and safety of oral treprostinil monotherapy for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a randomized, controlled trial. *Circulation* 2013; 127: 624–33.
49. McLaughlin VV, Benza RL, Rubin LJ, et al. Addition of inhaled treprostinil to oral therapy for pulmonary arterial hypertension: a randomized controlled clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1915–22.

50. McLaughlin VV, Shah SJ, Souza R, Humbert M. Management of pulmonary arterial hypertension. *J AM Coll Cardiol*. 2015; 65:1976-1997.
51. Quezada-Loaiza CA, Flox-Camacho A, Santos-Lozano A, Sanchis-Gomar F, González-Saiz L, Sanz-Ayan P, et al. Predictive value of NT-proBNP combined with exercise capacity variables in pulmonary artery disease: Insights from a Spanish cohort. *Int J Cardiol*. 2015;186:32-4.
52. Quezada Loaiza CA, Velázquez Martín MT, Jiménez López-Guarch C, Ruiz Cano MJ, Navas Tejedor P, Carreira PE, et al. Trends in Pulmonary Hypertension Over a Period of 30 Years: Experience From a Single Referral Centre. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. noviembre de 2017;70(11):915-23.
53. Quezada-Loaiza CA, de Pablo Gafas A, Pérez V, Alonso R, Juarros L, Real MI, López E, Cortes M, Meneses JC, González IH, Díaz-Hellín Gude V, Subías PE, Gámez P. 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. Epub 2018 Mar.
54. Yusen RD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Goldfarb SB, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-second Official Adult Lung and Heart-Lung Transplantation Report—2015; Focus Theme: Early Graft Failure. *J Heart Lung Transplant*. 2015; 34: 1264–1277. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2015.08.014> PMID: 26454740.

55. Elisabeth Coll, Francisco Santos, Pietat Ussetti, Mercedes Canela, José María Borro, Mercedes De La Torre, Andrés Varela, Felipe Zurbano, Roberto Mons, Pilar Morales, Juan Pastor, Ángel Salvatierra, Alicia de Pablo, Pablo Gámez, Antonio Moreno, Juan Solé, y Antonio Román; Registro Español de Trasplante Pulmonar: primer informe de resultados (2006-2010). *Arch Bronconeumol.* 2013;49(2):70–78.
56. Groepenhoff H, Vonk-Noordegraaf A, Boonstra A, Spreeuwenber MD, Postmus PE, Bogaard HJ. Exercise testing to estimate survival in pulmonary hypertension. *Med Sci Sports and Exerc* 2008; 40 (10): 1725-32.
57. Wensel R. Francis DP, Meyer FJ, et al. Incremental prognostic value of cardiopulmonary exercise testing and resting haemodynamics in pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol.* 2013 Aug 20;167(4):1193-8.
58. M. Schwaiblmair, C. Faul, W. von Scheidt, T.M. Berghaus, Ventilatory efficiency testing as prognostic value in patients with pulmonary hypertension, *BMC Pulm. Med.* 12 (2012) 23.
59. Lee WT, Ling Y, Sheares KK, Pepke-Zaba J, Peacock AJ, Johnson MK. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension in the UK. *Eur Respir J.* 2012 Sep;40(3):604-11.
60. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation.* 2010 Jul 13;122(2):156-63.

61. Gall H, Felix JF, Schneck FK, Milger K, Sommer N, Voswinckel R, Franco OH, Hofman A, Schermuly RT, Weissmann N, Grimminger F, Seeger W, Ghofrani HA. The Giessen Pulmonary Hypertension Registry: Survival in pulmonary hypertension subgroups. *J Heart Lung Transplant*. 2017 Sep;36(9):957-967. doi: 10.1016/j.healun.2017.02.016. Epub 2017 Feb 17.
62. Gregory Elliott, C. Genetics of Pulmonary Arterial Hypertension. *Clin Chest Med* 34 (2013) 651–663 <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2013.08.003>.
63. Hadinnapola C, Bleda M, Haimel M, Screatton N, Swift A, Dorfmueller P, Preston SD, Southwood M, Hernandez-Sanchez J, Martin J, Treacy C, Yates K, Bogaard H, Church C, Coghlan G, Condliffe R, Corris PA, Gibbs S, Girerd B, Holden S, Humbert M, Kiely DG, Lawrie A, Machado R, MacKenzie Ross R, Moledina S, Montani D, Newnham M, Peacock A, Pepke-Zaba J, Rayner-Matthews P, Shamardina O, Soubrier F, Southgate L, Suntharalingam J, Toshner M, Trembath R, Vonk Noordegraaf A, Wilkins MR, Wort SJ, Wharton J; NIHR BioResource–Rare Diseases Consortium; UK National Cohort Study of Idiopathic and Heritable PAH, Graf S, Morrell NW. Phenotypic Characterization of EIF2AK4 Mutation Carriers in a Large Cohort of Patients Diagnosed Clinically With Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation*. 2017 Nov 21;136(21):2022-2033.
64. Kylhammar D, Kjellstrom B, Hjalmarsson C, Jansson K, Nisell M, Soderberg S, et al. A comprehensive risk stratification at early follow-up

determines prognosis in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 1 de junio de 2017;

65. Farber HW, Miller DP, Meltzer LA, McGoon MD. Treatment of patients with pulmonary arterial hypertension at the time of death or deterioration to functional class IV: Insights from the REVEAL Registry. *J Heart Lung Transplant*. 2013;32: 1114–1122.
66. López-Meseguer M, Quezada CA, Ramon MA, Lázaro M, Dos L, Lara A, et al. Lung and heart-lung transplantation in pulmonary arterial hypertension. *PLoS ONE*. 2017;12(11):e0187811.
67. Velázquez Martín M, Albarrán González-Trevilla A, Jiménez López-Guarch C, García Tejada J, Martín Asenjo R, Escribano Subías P. Use of Atrial Septostomy to Treat Severe Pulmonary Arterial Hypertension in Adults. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016 Jan;69(1):78-81. doi: 10.1016/j.rec.2015.09.006. Epub 2015 Nov 28.
68. Kane G, Maradit-Kremers H, Slusser J, Scott CG, Frantz RP, McGoon MD. Integration of clinical and hemodynamic parameters in the prediction of long-term survival in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2011;139: 1285–1293.
69. 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.

70. Boucly A, Weatherald J, Savale L, et al. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2017; 50:1700889.
71. Wensel R, Opitz CF, Anker SD, Winkler J, Hoffken G, Kleber FX, et al. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing. *Circulation* 2002; 106: 319-24.
72. Corris P, Degano B. Severe pulmonary arterial hypertension: treatment options and the bridge to transplantation. *Eur Respir Rev.* 2014; 23: 488–497. <https://doi.org/10.1183/09059180.00007214> PMID: 25445947.
73. Chen H, Shiboski SC, Golden JA, et al. Impact of the lung allocation score on lung transplantation for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:468-74.9-11.
74. Gomberg-Maitland M, Glassner-Kolmin C, Watson S, Frantz R, Park M, Frost A, et al. Survival in pulmonary arterial hypertension patients awaiting lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* diciembre de 2013;32(12):1179-86.
75. Egan TM, Murray S, Bustami RT, Shearon TH, McCullough KP, Edwards LB, et al. Development of the new lung allocation system in the United States. *Am J Transplant.* 2006; 6 (5 Pt 2): 1212–1227.
76. Weill D, Benden C, Corris PA, Dark JH, Davis RD, Keshavjee S, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014--

- an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. enero de 2015;34(1):1-15.
77. Lopez-Meseguer M, Román A, Monforte V, Bravo C, Sole´ J y Morell J. Trasplante bipulmonar en hipertensión pulmonar. Una serie de 15 pacientes. *ArchBronconeumol*.2009;45(8):366–370.
78. Provencher S, Granton J. Current treatment approaches to pulmonary arterial hypertension. *Canadian Journal of Cardiology* 31(2015) 460-477.
79. Diamond JM, Lee JC, Kawut SM, Shah RJ, Localio AR, Bellamy SL, Lederer DJ, Cantu E, Kohl BA, Lama VN, Borhade SM, Crespo M, Demissie E, Sonett J, Wille K, Orens J, Shah AS, Weinacker A, Arcasoy S, Shah PD, Wilkes DS, Ware LB, Palmer SM, Christie JD; Lung Transplant Outcomes Group. Clinical risk factors for primary graft dysfunction after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Mar 1;187(5):527-34. doi: 10.1164/rccm.201210-1865OC. Epub 2013 Jan 10. PMID: 23306540.
80. Valapour M, Paulson K, Smith JM, et al. OPTN/ SRTR 2011 Annual Data Report: lung. *Am J Transplant* 2013;13(Suppl 1):149–77.
81. Toyoda, JThacker, R Santos, D Nguyen, J Bhama, MD, C Bermudez, R Kormos, B Johnson, M Crespo, J Pilewski, J Teuteberg, R Alvarez, M Mathier, D McNamara, K McCurry, M Zenati, and B Hattler, Long-Term Outcome of Lung and Heart-Lung Transplantation for Idiopathic Pulmonar Arterial Hypertension *Ann Thorac Surg* 2008;86:1116 –22.

82. Humbert M, Lau EM, Montani D, Jais X, Sitbon O, Simmoneau G. Advances in therapeutic interventions for patients with pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2014, 2014;130:2189-2208.
83. Tuder RM, Archer SL, Dorfmueller, et al. Relevant issues in the pathology and pathobiology of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25Suppl):D4-D12.
84. Hoeper MM, Barst RJ, Bourge RC, et al. Imatinib mesylate as add-on therapy for pulmonary arterial hypertension: Results from the randomized IMPRES study. *Circulation*. 2013;127:1128-1138.
85. Halliday SJ, Xu M, Thayer TE, Mosley JD, Sheng Q, Ye F, Farber-Eger EH, Pugh ME, Robbins IR, Assad TR, West JD, Brittain EL, Hemnes AR. Clinical and genetic associations with prostacyclin response in pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ*. 2018 Oct-Dec;8(4):2045894018800544.
86. Humbert M, Wagner TO. Rare respiratory diseases are ready for primetime: from Rare Diseases Day to the European Reference Networks. *Eur Respir J*. 2017;49:1700085.

12. ANEXOS:

Anexo 1: Aprobación del CEIC y Consentimiento informado.

Nº CEI: 16/102

INFORME DE VIABILIDAD PARA LA REALIZACION DEL ESTUDIO EN EL HOSPITAL DOCE DE OCTUBRE

La Secretaría Técnica del Comité de Ética de Investigación (CEI)

CERTIFICA

El estudio cuenta con un dictamen favorable de un CEI acreditado en España y tras evaluar los aspectos locales del estudio **PINVESTIGACION** Titulado: **REGISTRO DE PACIENTES CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR**

Del cual el Dr. **ESCRIBANO SUBIAS, Maria Pilar** Del Servicio de **CARDIOLOGIA** es el Investigador Principal

Entendiendo que dicho estudio se ajusta a las normas éticas esenciales y criterios deontológicos que rigen en este Centro, y siendo correctos los aspectos locales necesarios, esta Secretaría **INFORMA FAVORABLEMENTE** a la realización de dicho proyecto en este Centro.

Lo que firmo en Madrid, a 20 de Abril del 2016



 Hospital Universitario
12 de Octubre
Comunidad de Madrid
COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Firmado:

Secretaría Técnica del CEI Hospital 12 de Octubre

**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 (Ley 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal). 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

**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 establecidas en dicho 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)