

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE ENFERMERIA, FISIOTERAPIA Y PODOLOGIA**



**TESIS DOCTORAL**

**Eficacia a largo plazo del tratamiento con treprostinil subcutáneo en  
pacientes con hipertensión arterial pulmonar**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

**Consuelo Calvo Bóveda**

DIRECTORES

**Miguel Ángel Gómez Sánchez**  
**Raquel Valero Alcaide**  
**M<sup>a</sup> Ángeles Atín Arratibel**

Madrid, 2016

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE ENFERMERIA FISIOTERAPIA Y**  
**PODOLOGIA**



**TESIS DOCTORAL**

**TÍTULO:** EFICACIA A LARGO PLAZO DEL TRATAMIENTO  
CON TREPROSTINIL SUBCUTÁNEO EN PACIENTES  
CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

**AUTOR:** CONSUELO CALVO BÓVEDA

**DIRECTORES DE TESIS:**

MIGUEL ÁNGEL GÓMEZ SÁNCHEZ

RAQUEL VALERO ALCAIDE

M<sup>a</sup> ÁNGELES ATÍN ARRATIBEL

**MADRID, 2015**



## ***AGRADECIMIENTOS***

- Al *Dr. Miguel Ángel Gómez Sánchez* por creer en mí, darme apoyo constante y levantarme el ánimo siempre con todo cariño.
- A la *Dra. M<sup>a</sup> Ángeles Atín Arratibel* por confiar en mí y animarme a seguir adelante.
- A la *Dra. Raquel Valero Alcaide* por su amabilidad y buenas palabras en todo momento.
- A *Nuria Ochoa* por su ayuda incondicional y cariño.

A todos ellos, muchas gracias.



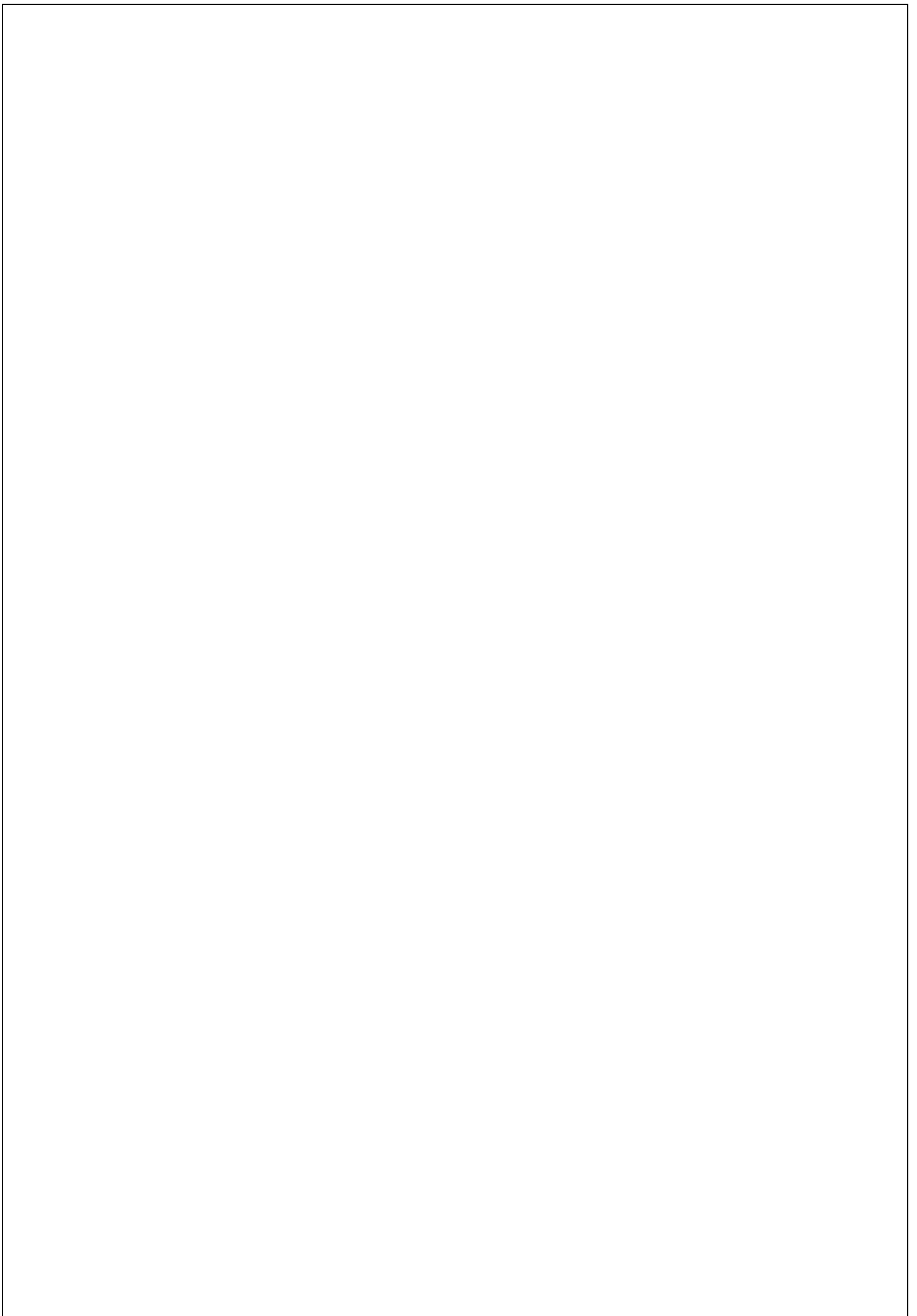
*A mi marido, mis padres, mis hermanos y a Javi.*

Gracias por todo. Os llevo siempre en mi corazón.



*“Hermoso es lo que vemos.  
Más hermoso es lo que sabemos.  
Pero mucho más hermoso es lo que no conocemos.”*

***Niels Steensen***



# Índice

<b>RESUMEN/SUMMARY.....</b>	<b>13</b>
<b>I DEFINICIÓN DE HIPERTENSIÓN PULMONAR.....</b>	<b>25</b>
<b>II CLASIFICACIÓN.....</b>	<b>29</b>
1. CLASIFICACIÓN HEMODINÁMICA .....	31
2. CLASIFICACIÓN CLÍNICA.....	32
<b>III HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR.....</b>	<b>41</b>
1. BIOPATOLOGÍA.....	43
1.1. CIRCULACIÓN PULMONAR.....	43
1.2. ANATOMÍA.....	43
1.3. HISTOLOGÍA .....	44
1.4. ANATOMÍA PATOLÓGICA.....	46
1.5. FISIOLOGÍA DE LA CIRCULACIÓN PULMONAR.....	48
2. EPIDEMIOLOGÍA.....	56
3. EVALUACIÓN CLÍNICA.....	65
3.1 EVALUACIÓN HEMODINÁMICA.....	70
3.2 EVALUACIÓN DE LA CAPACIDAD FUNCIONAL.....	71
A. LA CLASE FUNCIONAL.....	71
B. PRUEBA DE 6 MINUTOS MARCHA.....	73
C. LA PRUEBA DE ESFUERZO CARDIOPULMONAR.....	87

4. TRATAMIENTO.....	90
4.1. MEDIDAS GENERALES.....	90
4.2. TRATAMIENTO CONVENCIONAL.....	90
4.3. TRATAMIENTO ESPECÍFICO.....	91
A. VÍA DE LA ENDOTELINA.....	93
B. VÍA DEL ÓXIDO NÍTRICO.....	95
C. VÍA DE LAS PROSTACICLINAS.....	96
4.4. ALGORITMO DE TRATAMIENTO PARA LA HAP EN PACIENTES CON VASOREACTIVIDAD NEGATIVA.....	111
4.5. EVOLUCIÓN DE LOS OBJETIVOS EN LOS ENSAYOS FARMACOLÓGICOS PARA HAP.....	109
<b>IV ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>113</b>
<b>V OBJETIVOS.....</b>	<b>117</b>
PRINCIPAL.....	119
SECUNDARIOS.....	119
<b>VI PACIENTES Y MÉTODOS.....</b>	<b>121</b>
1. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	123
2. POBLACIÓN DEL ESTUDIO.....	123
3. PROTOCOLO DE RECOGIDA DE DATOS.....	124
4. ANÁLISIS ESTADÍSTICOS.....	126

<b>VII RESULTADOS.....</b>	<b>127</b>
1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-DEMOGRÁFICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	129
2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-FUNCIONALES.....	130
3. VARIABLES OBTENIDAS EN LA PRUEBA DE 6 MINUTOS MARCHA.....	130
4. VARIABLES ECOCARDIOGRÁFICAS OBTENIDAS ANTES DEL INICIO DEL TRATAMIENTO.....	132
5. VARIABLES HEMODINÁMICAS BASALES DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	132
6. CAMBIOS OBSERVADOS EN LA PRUEBA DE 6 MINUTOS MARCHA Y LA CLASE FUNCIONAL DURANTE EL SEGUIMIENTO.....	134
7. CAMBIOS EVOLUTIVOS OBSERVADOS EN LOS PARÁMETROS HEMODINÁMICOS .....	136
8. IMPACTO DEL TRATAMIENTO EN LOS PARÁMETROS BIOQUÍMICOS.....	136
9. ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA.....	137
10 VARIABLES RELACIONADAS CON LA SUPERVIVENCIA.....	139
11. CORRELACIONES OBSERVADAS ENTRE LA PRUEBA DE 6 MINUTOS MARCHA Y EL RESTO DE VARIABLES ANALIZADAS.....	142
<b>VIII DISCUSIÓN.....</b>	<b>145</b>
1. RESUMEN DE RESULTADOS.....	147

2. CAMBIOS OBSERVADOS EN LA PRUEBA DE 6 MINUTOS MARCHA Y LA CLASE FUNCIONAL DURANTE EL SEGUIMIENTO.....	147
3. CAMBIOS ECOCARDIOGRÁFICOS Y HEMODINÁMICOS....	149
4. MECANISMO DE ACCIÓN DEL TREPROSTINIL EN EL LECHO VASCULAR PULMONAR.....	150
5. SUPERVIVENCIA EN LA COHORTE DE PACIENTES ANALIZADOS.....	151
6. PERFIL NUTRICIONAL E IMPACTO DEL TRATAMIENTO EN LA SUPERVIVENCIA .....	152
7. LIMITACIONES.....	154
<b>IX CONCLUSIONES.....</b>	<b>157</b>
<b>X ABREVIATURAS.....</b>	<b>161</b>
<b>XI BIBLIOGRAFÍA. ....</b>	<b>165</b>
<b>XII ANEXOS. ....</b>	<b>183</b>

# RESUMEN



## Introducción

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) se define como un grupo de enfermedades caracterizadas por el aumento de las resistencias vasculares pulmonares, que conduce a la insuficiencia respiratoria progresiva, al fracaso del ventrículo derecho y finalmente a la muerte prematura. Es una enfermedad rara, con una prevalencia baja (16 casos por millón de habitantes), de origen desconocido, posiblemente multifactorial y muy devastadora con una supervivencia del 68% a los 5 años. La definición de HP es fundamentalmente hemodinámica, y viene determinada por la presencia de una presión arterial pulmonar media en reposo por encima de 25 mmHg; el promedio normal de la PAP media es  $14 \pm 3$  mmHg, con un límite superior de 20 mmHg; los valores entre 21-24 mmHg tienen aún significado incierto, los pacientes que presentan una presión arterial pulmonar en este rango deben ser seguidos porque pueden desarrollar hipertensión arterial pulmonar, como ocurre en los pacientes con enfermedad del tejido conectivo o familiares de los pacientes con HAP heredable.

Estos pacientes sufren un gran deterioro en su calidad de vida y aunque en los últimos tiempos se están produciendo grandes avances en la investigación, con numerosos logros tanto en la etiopatogenia como en el tratamiento y han proporcionado pequeñas mejorías es necesario seguir, hasta conseguir que el diagnóstico sea precoz, antes de que se produzcan cambios iniciales y las presiones pulmonares comiencen a elevarse. El diagnóstico de la enfermedad se realiza todavía en el 70% de los casos es en fase avanzada, con afectación importante del ventrículo derecho y una clase funcional III a IV de la OMS.

Los datos epidemiológicos sobre la prevalencia de HP en general, ponen de manifiesto que las causas más frecuentes son la cardiopatía izquierda y las enfermedades pulmonares, con más del 80% de los casos seguidos por la

HAP con un 4% y la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica con un 0.5 %. La prevalencia estimada de HP por cualquier causa, menos cardiopatía izquierda y enfermedades pulmonares, fue de 19.2 casos por millón de habitantes adultos (casos/millón) y la incidencia acumulada de 4.6 casos/millón /año. Analizando únicamente el subgrupo de pacientes con HAP la prevalencia fue de 16 casos /millón y la incidencia acumulada de 3.7 casos/millón/año.

La valoración de la capacidad funcional es una herramienta clave en el estudio de los pacientes con HAP. El grado de intolerancia al ejercicio tiene importantes implicaciones pronósticas, tanto basales, porque ayuda a determinar en gran medida la modalidad terapéutica, como a lo largo del seguimiento permitiendo evaluar la respuesta al tratamiento. El estudio de la capacidad de ejercicio de los pacientes con HAP se realiza mediante la estimación de la clase funcional, la prueba de 6 minutos marcha (P6MM) y la prueba de esfuerzo cardiopulmonar o ergoespirometría.

El treprostinil es un prostanoides tricíclico bencidina con la suficiente estabilidad química para administrarse a temperatura ambiente y esta característica permite la administración del compuesto tanto por vía intravenosa, como por vía subcutánea. La dosis óptima varía entre pacientes, pero suele estar entre 20 y 80 ng / kg / min. Posee un efecto vasodilatador e inhibidor de la agregación plaquetaria y es usado en la hipertensión arterial pulmonar. La administración de treprostinil subcutáneo ha mostrado ser eficaz en estudios controlados a corto plazo en la mejoría de la tolerancia al esfuerzo y la clase funcional. Existen pocos estudios que investiguen los efectos del tratamiento a largo plazo en términos de mejoría clínica, perfil hemodinámico y de supervivencia, cuando la administración de treprostinil subcutáneo de forma continua, constituye el primer tratamiento de elección.

## Objetivos

Valorar si el tratamiento con treprostinil subcutáneo como primera línea de tratamiento, mejora la tolerancia al ejercicio, la clase funcional y la supervivencia en una población de pacientes con HAP Grupo 1 de la clasificación clínica de HP.

## Pacientes y metodología

Se trata de un estudio observacional retrospectivo, en el que se incluyeron a todos los pacientes con HAP, idiopática, heredable o asociada a conectivopatías, la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, cardiopatías congénitas o el síndrome de aceite tóxico, diagnosticados entre Marzo de 1999 y Diciembre del 2012, y que recibieron tratamiento con treprostinil subcutáneo como primera línea de tratamiento. Estos datos pertenecen a un registro prospectivo llevado a cabo en la Unidad Multidisciplinaria de HP del Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid. En algunos pacientes y durante la evolución se añadió tratamiento oral específico para HAP.

Se realizó un análisis retrospectivo del efecto de treprostinil subcutáneo sobre la P6MM, la clase funcional y distintos parámetros analíticos, ecocardiográficos y hemodinámicos a 6 meses, 1, 3 y 5 años, así como su impacto sobre la supervivencia.

Se pretende validar si la eficacia a largo plazo de treprostinil (análogo estable de prostaciclina), como primera línea de tratamiento en una cohorte de pacientes con hipertensión arterial pulmonar severa tiene repercusión sobre la distancia recorrida en la P6MM, la clase funcional, , la hemodinámica y la supervivencia.

## Resultados

Entre el año 1999 y 2008 se incluyeron 37 pacientes con HAP y tratamiento con treprostinil subcutáneo; en 28 pacientes (75.7%) el tratamiento se inició antes del año 2003. Las dosis máximas alcanzadas de treprostinil fueron de  $38,2 \pm 18$  ng/kg/min. Del total de los pacientes, 20 (54.1%) eran mujeres y 17 (45.9%) eran hombres. La edad media era de  $45 \pm 11.6$  años. El diagnóstico más frecuente fue la HAP idiopática. La supervivencia general (descrita como ausencia de trasplante o muerte) de la muestra es del 89.2% el primer año, 75.7% en el tercer año y 70.3 % al 5 ° año. Los pacientes que mantienen el tratamiento un mínimo de 48 meses o el IMC  $\geq 23$  presentan menos probabilidad de muerte o trasplante (HR=0.333; p=0.040). Existió una mejoría significativa en el P6MM, la clase funcional y los niveles de bilirrubina y albúmina a lo largo del primer año de tratamiento. El cateterismo de control mostró una mejoría significativa en el gasto cardíaco.

## Conclusión:

El treprostinil subcutáneo como primera línea de tratamiento es una opción terapéutica en la HAP, habiendo demostrado su efecto beneficioso sobre la tolerancia al ejercicio, la capacidad funcional, el perfil hemodinámico, el estado nutricional y la supervivencia a largo plazo.

## **Palabras clave:**

Hipertensión arterial pulmonar, P6MM, supervivencia, seguimiento, treprostinil.

# **SUMMARY**



## Introduction

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is defined as a group of diseases characterized by increased pulmonary vascular resistance, leading to progressive respiratory failure, right ventricular failure and premature death finally diseases. Is a multifactorial and very devastating rare disease with low prevalence (16 cases per million inhabitants), of unknown origin, with a survival of 68% at 5 years

The definition of PH is basically hemodynamic, and is determined by the presence of a mean pulmonary artery pressure at rest above 25 mmHg; average normal mean PAP is  $14 \pm 3$  mmHg, with an upper limit of 20 mmHg; 21-24 mmHg values have meaning still uncertain, patients with pulmonary arterial pressure in this range should be followed because they can develop pulmonary arterial hypertension (PAH), as occurs in patients with connective tissue disease or family members of heritable PAH patients.

These patients suffer a significant deterioration in their quality of life and even in recent times there have been major advances in research with many achievements both in the pathogenesis and treatment and providing small improvements, it's necessary to further research, to get an early diagnosis, before the initial changes and pulmonary pressures begin to rise. Diagnosis of the disease is still performed in 70% of cases is at an advanced stage, with significant involvement of the right ventricle and functional class III to IV of WHO.

Epidemiological data on the prevalence of PH in general show that the most common causes are left heart disease and lung disease, with more than 80% of cases, followed by a 4% PAH and chronic thromboembolic pulmonary hypertension in 0.5 %. The estimated prevalence of PH for whatever reason, excluding left heart disease and lung disease, is 19.2 cases per million adult population (cases / million) and the cumulative incidence of 4.6 cases /

million / year. Analyzing only the subgroup of patients with PAH, prevalence was 16 cases / million and the cumulative incidence of 3.7 cases / million / year.

The assessment of functional capacity is a key tool in the study of patients with PAH. The degree of exercise intolerance has important prognostic implications, both basal because it helps to largely determine the therapeutic modality, and along the follow up allowing to evaluate the response to treatment. The study of exercise capacity of patients with PAH is done by estimating the functional class, 6-minute walking test (6MWT) and cardiopulmonary exercise testing or ergospirometry.

Treprostinil is a tricyclic benzidine prostanoid with sufficient chemical stability to be administered at room temperature and this feature it allows compound administration both intravenously and subcutaneously. The optimal dose varies among patients, but is usually between 20 and 80 ng / kg / min. It has a vasodilator and inhibitor of platelet aggregation and is used in pulmonary arterial hypertension. The subcutaneous administration of treprostinil has shown to be effective in improvement in exercise tolerance and functional class in controlled short-term studies. There are few studies investigating the effects of long-term treatment in terms of clinical improvement, hemodynamic profile and survival, when the administration of subcutaneous treprostinil continuously, is the first treatment of choice.

### Objectives

Assess whether treatment with subcutaneous treprostinil as first-line treatment, improves exercise tolerance, functional class and survival in a population of patients with PAH Group 1 of the clinical classification of PH

## Patients and methodology

This is a retrospective observational study in which all patients with idiopathic or heritable, associated with connective tissue, infection with HIV, congenital heart disease or toxic oil syndrome diagnosed between March 1999 and December 2012 were included and were treated with subcutaneous treprostinil as first-line treatment. These data are from a prospective registry conducted in the Hospital Universitario 12 de Octubre (PH Multidisciplinary Unit). In some patients specific oral treatment for PAH was added during evolution.

A retrospective analysis of the effect of subcutaneous treprostinil on 6MWT, functional class and different analytical parameters, echocardiographic and hemodynamic at 6 months, 1, 3 and 5 years, and their impact on survival was performed.

It is intended to validate whether the long-term efficacy of treprostinil (stable prostacyclin analog) as first-line treatment in a cohort of patients with severe pulmonary arterial hypertension has an impact on the walking distance (6MWT), functional class, hemodynamics and survival

## Results

Between 1999 and 2008, 37 patients with PAH and treatment with subcutaneous treprostinil were included; in 28 patients (75.7%) treatment was started before 2003. The maximum doses of treprostinil were reached  $38.2 \pm 18$  ng / kg / min. Of the total patients, 20 (54.1%) were female and 17 (45.9%) were men. The mean age was  $45 \pm 11.6$  years. The most frequent diagnosis was idiopathic PAH. Overall survival (described as the absence of transplantation or death) of the sample is 89.2% the first year, 75.7% in the third year and 70.3% at the 5th year. Patients who maintained treatment a

minimum of 48 months or BMI >23 have less chance of death or transplantation (HR = 0.333; p = 0.040). There was a significant improvement in 6MWT, functional class and levels of bilirubin and albumin during the first year of treatment. Control catheterization showed significant improvement in cardiac output.

### Conclusion

Subcutaneous treprostinil as first-line treatment is a treatment option for PAH, having demonstrated its beneficial effect on exercise tolerance, functional capacity, hemodynamic profile, nutritional status and long-term survival.

### **Keywords:**

Pulmonary arterial hypertension, 6MWT, survival, follow-up, treprostinil

# **I DEFINICIÓN DE HIPERTENSIÓN PULMONAR**



La hipertensión pulmonar (HP) se define como un grupo de enfermedades caracterizadas por el aumento de las resistencias vasculares pulmonares, que conduce a la insuficiencia respiratoria progresiva, al fracaso del ventrículo derecho (VD) y finalmente a la muerte prematura. La definición de HP es fundamentalmente hemodinámica, y viene determinada por la presencia de una presión arterial pulmonar (PAP) media en reposo por encima de 25 mmHg. Según las revisiones más recientes de los datos disponibles hasta el momento, el promedio normal de la PAP media es  $14 \pm 3$  mmHg, con un límite superior de 20 mmHg;( 1, 2) los valores entre 21-24 mmHg tienen aún significado incierto, los pacientes que presentan una presión arterial pulmonar ( PAP) en este rango deben ser seguidos porque pueden desarrollar hipertensión arterial pulmonar ( HAP ) (por ejemplo, pacientes con enfermedad del tejido conectivo o familiares de los pacientes con HAP heredable (HAPH)(3). La antigua ampliación de la definición de HP por la presencia de una PAP media durante el esfuerzo superior a 30 mmHg no está respaldada a la vista de los datos publicados, que objetivan que se pueden alcanzar valores ampliamente superiores en individuos sanos (1). En el Congreso Mundial de HP de Niza celebrado en el año 2013, se elimina la definición de HP con una PAPm  $\geq 30$  mmHg medida por cateterismo derecho durante la realización de un ejercicio, ya que los datos publicados en diversos trabajos realizados con controles sanos, un porcentaje bastante importante, de hasta el 40% de los mayores de 50 años y el 20% de los menores de 50 años, durante un ejercicio submáximo, alcanzaban niveles superiores (2,4).

El término HAP describe hemodinámicamente a un grupo de pacientes en los que la HP se caracteriza por la presencia de HP pre-capilar, definida por una presión capilar pulmonar (PCP)  $\leq 15$  mmHg y resistencias vasculares pulmonares (RVP) mayores de 3 unidades Wood (UW) y en ausencia de otras

causas de HP precapilar como HP debida a enfermedades pulmonares, la hipertensión pulmonar tromboembolica crónica (HPTEC) u otras enfermedades raras (3). De acuerdo con varias combinaciones de PAP, PA capilar pulmonar, el gasto cardíaco (GC), gradiente de presión diastólica (DPG) y RVP. Las diferentes definiciones hemodinámicas de HP se muestran en la Tabla 1, junto con su correspondiente clasificación clínica en la Tabla 2 (3,5).

## **II CLASIFICACIÓN DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR**



Existen varias formas de clasificar la HP, las dos más utilizadas son: la clasificación hemodinámica y la clínica.

## 1. CLASIFICACIÓN HEMODINÁMICA

La clasificación de la HP desde el punto de vista hemodinámico sufrió un cambio, en la reunión mundial celebrada en 2013, así la HP se dividió desde entonces en HP pre-capilar, post-capilar aislada o post-capilar con un componente precapilar adicional, en función de los valores de la PCP, el

Definición	PAPm	GC	PCP	GD	RVAP	Grupo clínico
<b>HP</b>	≥25 mmHg	Normal				Todos
<b>HP pre-capilar</b>	≥25 mmHg	Normal, Reducido o Aumentado	≤15 mmHg		>3UW	1. Hipertensión arterial pulmonar  3. HP debida a enfermedad pulmonar  4. HP Tromboembólica crónica  5. HP por mecanismos multifactoriales
<b>HP postcapilar aislada</b>	≥25 mmHg	Normal o reducido	>15 mmHg	<7 mmHg	≤3UW	2. HP debida a enfermedad del corazón izquierdo  5. HP por mecanismos multifactoriales
<b>HP postcapilar + precapilar</b>			>15 mmHg	≥7 mmHg	>3UW	2. HP debida a enfermedad del corazón izquierdo  5. HP por mecanismos multifactoriales

Tabla 1: Clasificación hemodinámica de la HP.

gasto cardíaco (GC), el gradiente transpulmonar (GT) o la diferencia entre la PAPm y la PCP, el gradiente diastólico (GD) o la diferencia entre las PAP diastólica y la PCP y las resistencias vasculares arteriolares pulmonares (RVP) (Tabla 1).

En la práctica clínica diaria es importante esta clasificación por sus implicaciones terapéuticas.

## **2. CLASIFICACIÓN CLÍNICA**

Se han propuesto varias clasificaciones clínicas. La tendencia de todas ellas ha sido categorizar la HP en grupos con similitudes fisiopatológicas, presentación clínica, pronóstico y opciones terapéuticas, de esta manera es posible diseñar o estandarizar protocolos y ensayos clínicos dirigidos tanto al diagnóstico como al tratamiento en cada grupo.

En la primera conferencia internacional sobre HP celebrada en Ginebra (Suiza) en 1973 se designaron sólo dos grupos: primaria y secundaria en función de la ausencia o presencia de causas identificables. Veinticinco años más tarde, en 1998, durante el segundo congreso mundial de HP en Evian (Francia), se realizó una clasificación formada por cinco categorías sobre la que se han ido realizando modificaciones sucesivas, en Venecia (Italia) en 2003, en Dana Point (California) en 2008, en Niza (Francia) en el año 2013 y finalmente en 2015 acorde a las guías de práctica clínica de las sociedades europeas de cardiología y sistema respiratorio en HP, la clasificación actual.

### ***Clasificación de la OMS. 1973.***

La clasificación original fue establecida en Ginebra durante el primer simposio internacional de la OMS sobre HP. En ella se designaron 2 categorías: Primaria o Secundaria dependiendo de la ausencia o presencia de causas identificables. A su vez la HP primaria se dividió en 3 grupos:

Arteriopatía plexiforme, tromboembolismo recurrente y enfermedad veno-oclusiva (6).

### ***Clasificación de Evian. 1998.***

En 1998 durante el segundo simposio internacional se realizó una clasificación de la enfermedad más amplia (7,8). Abandonando definitivamente el término de HP secundaria, en la cual se incluían un grupo muy heterogéneo de enfermedades, se establecieron 5 categorías con las mismas características patológicas, biopatogénicas y opciones terapéuticas:

1. **Hipertensión arterial pulmonar (HAP):** donde se incluyeron aquellas patologías que daban lugar a la lesión de las arterias pulmonares distales, incluye la HP primaria esporádica, familiar y todas aquellas enfermedades, sustancias o condiciones médicas que se asociaban a la aparición de HAP.
2. **Hipertensión venosa pulmonar:** incluye aquellas patologías con afectación de las venas pulmonares, como son las derivadas de alteraciones del corazón izquierdo, compresión extrínseca de las venas pulmonares o enfermedad veno - oclusiva.
3. **HP asociada a enfermedades respiratorias y/o hipoxemia.**
4. **HP causada por la enfermedad tromboembólica crónica:** patologías con antecedentes u origen trombótico o embólico tanto de las arterias proximales como de las distales.
5. **HP por enfermedades que afectan directamente a la vasculatura pulmonar por mecanismos inflamatorios, inmunológicos, neoplásicos, etc...**

### ***Clasificación de Venecia. 2003.***

Durante la reunión de Venecia se acordó mantener la misma estructura de la clasificación de Evian con pequeñas modificaciones (6):

1. Se sustituyó el término primario por el de idiopático.
2. Por primera vez se incorporan los avances en los estudios genéticos sobre esta población.
3. Se incluyeron otros factores de riesgo y/o condiciones médicas asociadas al desarrollo de HP: enfermedad por depósito de glucógeno, enfermedad de Gaucher, telangiectasia hemorrágica hereditaria, hemoglobinopatías, enfermedades mieloproliferativas, esplenectomía.
4. Se reclasificó la enfermedad veno – oclusiva, previamente en el grupo 2 y la hemangiomasia capilar pulmonar, previamente en el grupo 5, pasando a formar parte del grupo 1. Diversos estudios demostraron la presencia en estas patologías de cambios histológicos en las arterias pulmonares distales, una presentación clínica y unas condiciones o factores de riesgo asociados, como la esclerodermia, la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y el empleo de anorexinógenos, similares a los de la HAP.

### ***Clasificación de Dana Point. 2008.***

Al igual que ocurriera en Venecia, durante el cuarto simposio mundial de HP celebrado en Dana Point (California) se acordó mantener la filosofía de las clasificaciones de Evian y Venecia aunque modificando algunos puntos concretos (6):

1. El término HAP familiar se sustituye por el de heredable debido a la existencia de casos con mutaciones genéticas esporádicas, sin otros familiares afectados, y por la variabilidad de la penetrancia genética.
2. Actualización de la clasificación de las cardiopatías congénitas con el fin de definir mejor a cada paciente.
3. Reclasificación de la esquistosomiasis y la anemia hemolítica crónica en el grupo I.
4. Adscripción de la enfermedad veno-oclusiva pulmonar y la hemangiomatosis capilar pulmonar en un grupo distinto pero no completamente desligado de la HAP, el grupo 1', puesto que aunque comparten muchas similitudes también hay importantes diferencias como, la mayor afectación venular, un peor pronóstico y una peor tolerancia a tratamiento específicos.
5. En el grupo 2 se establece una nueva subdivisión entre disfunción sistólica, diastólica y enfermedad valvular.
6. El grupo 3 permanece sin cambios.
7. En el grupo 4 se elimina la diferenciación entre afectación distal y proximal ya que parece claro que se trata de una misma entidad fisiopatológica.
8. Se crea un nuevo grupo 5 formado por un conjunto de enfermedades con mecanismos patogénicos inciertos que resultan en HP.

### ***Clasificación de Niza. 2013.***

Se realizaron pequeñas modificaciones:

1. La esquistosomiasis, actualmente en el grupo 1, por sus diferentes características clínicas, hemodinámicas y cambios histológicos, pasa al grupo 5.
2. La HP persistente del recién nacido pasa a un grupo independiente, el grupo 1”.
3. En el grupo 2 se añade un nuevo subtipo: la HP asociada a la obstrucción congénita o adquirida del tracto de salida de VI.

### ***Clasificación final de la HP consensuada (ESC/ESR) 2015***

La clasificación clínica de la HP pretende categorizar múltiples situaciones clínicas en cinco grupos de acuerdo a su clínica y similar presentación, hallazgos patológicos, características hemodinámicas y tratamiento estratégico. Una versión completa de la clasificación clínica se presenta en la Tabla 2 (6).

Las nuevas modificaciones son las siguientes:

- Las nuevas condiciones que se encuentran frecuentemente en niños han sido incluidas en los diferentes grupos clínicos con el fin de proporcionar una amplia clasificación apropiada para pacientes adultos y pediátricos.
- Mutaciones de genes recientemente identificados han sido incluidos en el subgrupo HAPH del grupo clínico 1 (HAP). Las nuevas mutaciones son más raras en comparación con la tradicional proteína morfogenética ósea del receptor de mutaciones 2 (BMPR2) (Tabla 2).

-HP Pre-capilar asociada con anemia hemolítica crónica parece ser significativamente diferente de otras formas de HAP en relación con hallazgos patológicos (ausencia de lesiones plexiformes), las características hemodinámicas (RVP bajas y GC elevado) y la respuesta a la terapia HAP-específica (sin demostración de la eficacia). Por lo tanto estas condiciones clínicas se han movido desde el grupo 1 (HAP) al grupo 5 (poco clara y / o mecanismos multifactoriales).

- Grupo 1' Enfermedad pulmonar veno-oclusiva (EVOP) y / o hemangiomatosis capilar pulmonar (HCP)] se ha ampliado e incluye idiopática, heredable, los fármacos, y las toxinas, inducida por la radiación y las formas asociadas.

## **1. Hipertensión arterial pulmonar**

1.1. Idiopática (HAPI)

1.2. Heredable

1.2.1. BMPR2 mutación

1.2.2. Otras mutaciones

1.3. Inducida por fármacos y toxinas

1.4. Asociada con:

1.4.1. Enfermedades de tejido conectivo

1.4.2. Infección por VIH

1.4.3. Hipertensión portal

1.4.4. Enfermedades cardíacas congénitas

1.4.5. Esquistosomiasis

## **1'. Enfermedad venooclusiva pulmonar (EVOP) y/o hemangiomatosis capilar pulmonar (HCP)**

1'.1 Idiopática

1'.2 Heredable

1'.2.1 Mutación EIF2AK4

1'.2.2 Otras mutaciones

1'.3 Inducidas por fármacos, toxinas y radiación

1'.4 Asociada con:

1'.4.1 Enfermedades de tejido conectivo

1'.4.2 Infección por VIH

## **1'' Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido**

## **2. Hipertensión venosa pulmonar debida a enfermedad del corazón izquierdo**

2.1. Disfunción sistólica ventricular izquierda

2.2. Disfunción diastólica ventricular izquierda

2.3. Enfermedad valvular

2.4. Cardiopatías congénitas o adquiridas afectando al tracto de entrada o salida del ventrículo izquierdo y miocardiopatías congénitas.

2.5. Estenosis venosa pulmonar congénita o adquirida

### **3. Hipertensión pulmonar asociada a enfermedades respiratorias y/o hipoxemia**

- 3.1. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)
- 3.2. Enfermedad pulmonar intersticial
- 3.3. Otras enfermedades pulmonares con patrón mixto restrictivo y obstructivo
- 3.4. Síndrome de apnea durante el sueño
- 3.5. Hipoventilación alveolar
- 3.6. Exposición crónica a grandes alturas
- 3.7. Displasias pulmonares

### **4. Hipertensión pulmonar debida a enfermedad tromboembólica crónica y otras obstrucciones arteriales pulmonares**

- 4.1 Obstrucción tromboembólica de arterias pulmonares crónica
- 4.2 Otras obstrucciones de arterias pulmonares
  - 4.2.1 Angiosarcoma
  - 4.2.2 Otros tumores intravasculares
  - 4.2.3. Arteritis
  - 4.2.4 Estenosis congénita de arterias pulmonares
  - 4.2.5 Parásitos (hidatidosis).

## 5. Hipertensión pulmonar con mecanismos multifactoriales no claros

5.1. Desórdenes hematológicos: Anemia hemolítica crónica, trastornos mieloproliferativos, esplenectomía.

5.2. Trastornos sistémicos: sarcoidosis, histiocitosis de células de Langerhans: linfangioleiomiomatosis.

5.3. Trastornos metabólicos: enfermedades por depósito de glucógeno, enfermedad de Gaucher, desórdenes tiroideos.

5.4. Otros: microangiopatía trombótica tumoral pulmonar, mediastinitis fibrosante, insuficiencia renal crónica con o sin diálisis, hipertensión pulmonar segmental.

**Tabla 2. Clasificación clínica de la HP agosto 2015 (ESC/ESR) adaptada de Simonneau G et al. (7).**

# **III HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR**



# **1. BIOPATOLOGÍA DE LA HAP**

## **1.1. CIRCULACIÓN PULMONAR**

Es importante conocer las características del sistema vascular pulmonar para poder entender los cambios que se producen en la circulación pulmonar de los pacientes con HAP.

El pulmón tiene como función principal el intercambio gaseoso desde los alveolos a los capilares pasando por el intersticio y viceversa, para lo cual es necesario que:

1. La pared de los vasos sea fina y altamente permeable, permitiendo el paso de los gases.
2. Las presiones vasculares pulmonares sean bajas. Ya que las presiones altas en un sistema altamente permeable daría lugar al paso de líquido al intersticio por las fuerzas de Starling y como resultado de ello el desarrollo de edema pulmonar.
3. Tanto el VD como el sistema vascular han de ser capaces de mover un volumen de sangre alto, ya que todo el GC ha de pasar por los pulmones para oxigenarse y han de ser capaces de adaptarse a los cambios de volumen y de flujo resultantes de la respiración, los cambios posicionales y los propios cambios en el GC.

## **1.2. ANATOMÍA**

La circulación pulmonar adulta está constituida por una circulación que recibe sangre oxigenada procedente de la aorta y las arterias intercostales encargadas de la nutrición del sistema respiratorio, y una circulación que recibe sangre desoxigenada del VD y que está implicada en la hematosis u

oxigenación de la sangre. Este último sistema vascular es el que se encuentra afectado en los pacientes con HAP.

El tronco pulmonar se divide en dos ramas principales, derecha e izquierda, que se van ramificando progresivamente en arterias de calibre cada vez menor (lobares, segmentarias y subsegmentarias), arteriolas y finalmente una densa red de capilares que se distribuyen por la pared de los alveolos. Posteriormente la sangre oxigenada se recoge en las vénulas que van confluyendo dando lugar a las venas interlobulillares que se dirigen hacia el hilio uniéndose entre sí para formar conductos cada vez más voluminosos para finalizar en 2 venas pulmonares superiores y 2 inferiores que drenan en la aurícula izquierda. En la HAP los vasos pulmonares afectados principalmente son las arteriolas de pequeño calibre y en mayor o menor porcentaje también puede existir afectación a nivel de las vénulas.

### **1.3. HISTOLOGÍA**

Las arterias pulmonares están constituidas por tres capas: 1) la capa más interna o túnica íntima formada por un tubo endotelial de células escamosas 2) la capa intermedia o túnica media compuesta principalmente por células musculares lisas y 3) la capa más externa o túnica adventicia constituida por fibroblastos y fibras de colágeno, la cual está en íntimo contacto con el tejido conectivo laxo que existe alrededor de los vasos (el lecho vascular). El límite entre la capa interna y la media lo constituye la lámina elástica interna y el límite entre la capa media y la adventicia lo define la lámina elástica externa. Las arterias generalmente se clasifican según 3 aspectos, su tamaño, el componente predominante de la túnica media y su función principal. Así distinguimos entre: arterias elásticas o conductoras como la arteria pulmonar principal, arterias musculares o de distribución y las arteriolas.

En la HAP se produce un remodelado vascular como consecuencia del desequilibrio entre vasodilatadores/vasoconstrictores y proliferativos/antiproliferativos, que conduce a un estrechamiento y a la progresiva obstrucción del lecho vascular arterial pulmonar.

Esta arteriopatía es clínicamente evidente a medida que se incrementa la resistencia vascular pulmonar (RVP), elevando la presión arterial pulmonar y desencadenando un fenómeno de sobrecarga ventricular, con posterior dilatación y fallo cardiaco derecho (Figura1).

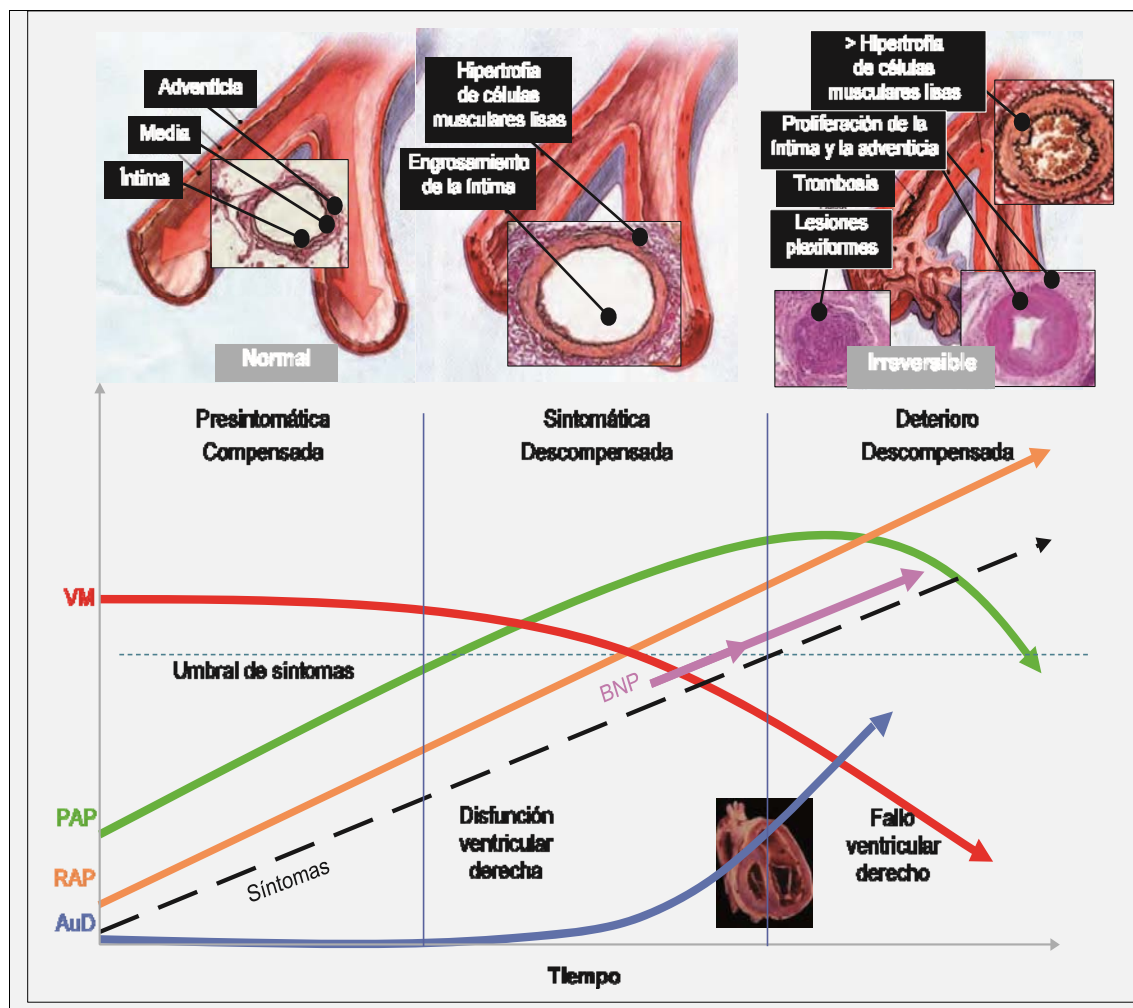


Figura 1. Cambios hemodinámicos en la progresión de la HAP. AuD: aurícula derecha; BNP: pro péptido natriurético cerebral; PAP: presión arterial pulmonar; RAP: resistencia arteriolar pulmonar; VM: volumen minuto cardíaco.

## 1.4. ANATOMÍA PATOLÓGICA

La HAP engloba a un gran número de entidades clínicamente muy similares y con características patológicas comunes, donde se producen cambios progresivos en todas las capas de la pared vascular de las arteriolas de pequeño calibre y en mayor o menor grado en la pared de las vénulas: hipertrofia de la media, proliferación de la íntima (a nivel de las arteriolas pulmonares) e hipertrofia de VD (9, 10).

**Las lesiones de la íntima** son las responsables de la reducción de la luz y del aumento de las resistencias a nivel de las pequeñas arterias pulmonares y son:

a) **Lesiones excéntricas**, inespecíficas y fruto de la organización de trombos.

b) **Lesiones concéntricas**, organización de células endoteliales y miofibroblastos en “hoja de cebolla”. Son características de la HAP severa. (Figuras 2A, 2B)

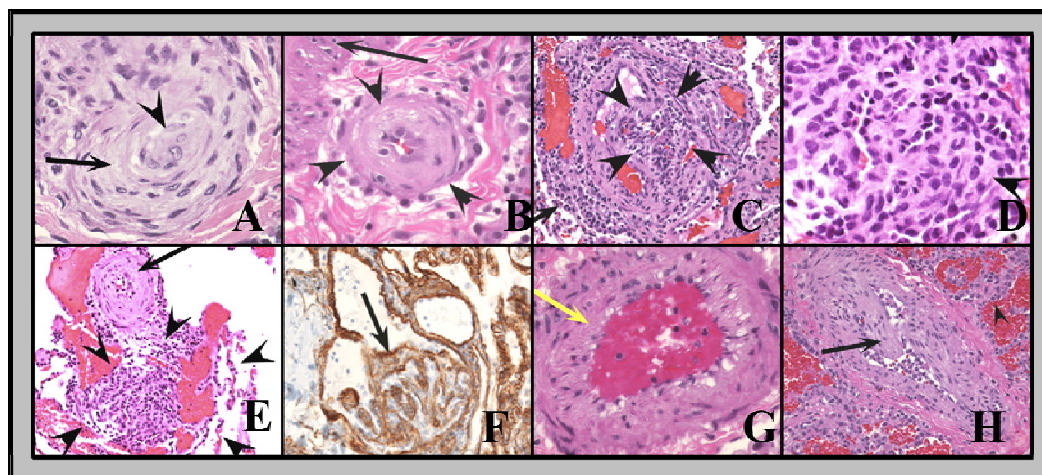
c) **Lesiones plexiformes**, proliferación de células endoteliales y musculares lisas a nivel de la bifurcación de las pequeñas arterias musculares preacinares e intracinares, con una red de canales revestidos por endotelio en su interior (Figuras 2C, 2D, 2E). Es el hallazgo histopatológico típico de la HAP severa, pero no patognomónico.

d) **Lesiones angiomatoides**: se caracterizan por ser vasos de paredes muy finas y son distales a las lesiones plexiformes con hemorragias ocasionales en el interior (Figura 2F)

### **Lesiones de la media**

Se caracteriza por la hipertrofia e hiperplasia de las fibras musculares lisas de la media y a un incremento del tejido conectivo y de las fibras elásticas.

También da lugar a una extensión del músculo liso en arterias no musculares (Figuras 2E, 2G).



**Figura 2: Anatomía patológica de la HAP.** (A) Lesión concéntrica. (B) Engrosamiento fibrótico y acelular de la íntima. (C) Lesión plexiforme con infiltrado inflamatorio periférico. (D) Lesión plexiforme a mayor aumento: canales vasculares rodeados de células endoteliales. (E) Lesión plexiforme y arteria pulmonar con marcado engrosamiento intimal e hipertrofia de la media. (F) Lesión angiomatoide: tinción especial del colágeno tipo IV. (G): Hipertrofia de la media. (H): Enfermedad venooclusiva: engrosamiento de la íntima de la pared venosa a expensas de la íntima, correspondiendo probablemente a trombo organizado.

### **Lesiones en la adventicia**

La adventicia está compuesta fundamentalmente por fibroblastos. En la HP se produce un aumento del grosor de esta capa, debido sobre todo al incremento de los depósitos de colágeno. Además algunos autores han apreciado la presencia de vasa-vasorum a este nivel.

### **Lesiones venosas**

Aparecen en la enfermedad venooclusiva y en la hemangiomatosis capilar pulmonar. En el primer caso se produce obstrucción de la luz por bandas

intraluminares o tejido fibroso adherido a la íntima, que representan trombos organizados. Las venas septales interlobulares se muscularizan, mientras que los capilares se distienden (Figura 2H). En la hemangiomatosis capilar pulmonar se produce una proliferación de células endoteliales formando capilares que infiltran los septos alveolares y las paredes arteriales y venosas.

### **1.5. FISILOGIA DE LA CIRCULACIÓN PULMONAR**

Las presiones en la circulación pulmonar en condiciones normales son notablemente bajas. El valor de la presión media en el tronco de la arteria pulmonar, medida en reposo y mediante cateterismo derecho es aproximadamente 15 mmHg, pero es mínimamente dependiente de la posición en la que se mida, es menor en bipedestación que en decúbito supino debido a la gravedad y a los cambios en la precarga (bipedestación  $13,6 \pm 3,1$  mmHg, en decúbito supino  $14,0 \pm 3,3$  mmHg) y con la edad también es mayor (<50 años  $12,9 \pm$  mmHg; >50 años  $14,7 \pm 4,0$  mmHg), pero en pocas ocasiones pasa de los 20 mmHg.(2).

La caída media de la presión en la arteria pulmonar cuando alcanza la aurícula izquierda, dividida por el gasto cardiaco se define como RVAP y su valor normal, si tenemos en cuenta que la PAPm es  $\leq 15$  mmHg y la presión en aurícula izquierda, que en condiciones normales son equivalentes a la PCP, es  $\leq 8$  mmHg y el GC es  $\geq 5$  lpm, éste será menor a 1,4 unidades Wood (UW).  $RVAP = (PAPm - PCP)/GC$ .

En los últimos años se han descrito moléculas implicadas en la regulación del tono vascular de la circulación pulmonar producidas a tres niveles, en el intersticio, en el endotelio y también en otros órganos fuera del sistema respiratorio y su mala regulación podría estar implicada en la aparición de la PH (11-15).

**1. El endotelio vascular pulmonar** es capaz de sintetizar una gran variedad de sustancias vasoactivas como el óxido nítrico (ON), prostanoïdes y endotelina implicados en el control vasomotor:

a. **El óxido nítrico** tiene un efecto vasodilatador arterial y además como inhibidor de la adhesión y agregación plaquetaria. Está implicado en la formación del GMPc, el cual actúa disminuyendo los niveles de calcio intracelular y la sensibilidad al calcio del sistema contráctil. Su producción aumenta frente a estímulos mecánicos que provocan una disminución del flujo de sangre en contacto con el endotelio pero también frente a estímulos químicos que dan lugar a un aumento de la actividad de la enzima óxido nítrico sintetasa endotelial (eNOS).

b. **Los prostanoïdes** son moléculas derivadas del ácido araquidónico siguiendo la vía de la cicloxigenasa. Existen varios subtipos descritos con funciones diversas, los que mayor relevancia presentan en la circulación pulmonar son: la prostaciclina (PGI<sub>2</sub>), la prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), el tromboxano A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) y la prostaglandina D<sub>2</sub> (PGD<sub>2</sub>). La PGI<sub>2</sub> se une a su receptor específico IP y tiene un efecto vasodilatador y de inhibición de la agregación plaquetaria al aumentar los niveles de AMPc, el cual, al igual que el GMPc, actúa disminuyendo los niveles de calcio intracelular y la sensibilidad al calcio del aparato contráctil, la PGE<sub>2</sub> y el TXA<sub>2</sub> a través de su unión a sus respectivos receptores, EP y TP, tienen un efecto vasoconstrictor y de estimulación de la agregación plaquetaria y las PGD<sub>2</sub> tienen un efecto principalmente venodilatador. Estas moléculas se sintetizan tanto en las células endoteliales como en las plaquetas, frente a diversos estímulos, entre otros el propio ON.

c. **Las endotelinas** están constituidas por 3 isoformas: endotelina-1 (ET1), endotelina-2 y endotelina-3. De ellas, la ET1 es la más predominante e importante. Se sintetiza sobre todo en las células del endotelio vascular, aunque también puede ser sintetizadas, en menor medida, en las células del músculo liso, macrófagos, leucocitos, células mesangiales... en respuesta a la hipoxia, la isquemia, la lesión endotelial o estímulos neurohormonales (angiotensina II, catecolaminas, factores de crecimiento, trombina). Es una molécula importante en la regulación del tono vascular y del remodelado. Su respuesta está mediada por la unión a dos tipos de receptores, ET- A y ET – B. Los receptores ET-A están localizados en las células del músculo liso vascular y son responsables de la proliferación celular y la vasoconstricción. Los receptores ET – B sin embargo, pueden ejercer dos efectos diferentes según su localización, aquéllos que están presentes en las células endoteliales dan lugar a una vasodilatación mientras que aquéllos que están dispuestos en las células musculares lisas tienen un efecto vasoconstrictor.

Estos tres sistemas de regulación vascular no son sistemas independientes sino que interactúan entre ellos. La ET1 a través de su unión al ET – B endotelial actúa aumentando la producción de ON y PGI<sub>2</sub>, por otro lado se postula que el principal efecto de regulación del tono vascular del ON es mediante la disminución de la ET1 circulante y la disminución de su unión al receptor, las interacciones con los prostanoïdes se conocen menos porque en condiciones normales, sin que medie ningún tipo de lesión celular, sus niveles circulantes son bajos, sin embargo, en estudios experimentales en los que se estimula su formación mediante lesión

celular o se administran de forma exógena se ha descrito como la PGI<sub>2</sub>, entre sus efectos es capaz de reducir la producción de ET1.

## **2. El sistema nervioso autónomo.**

El *sistema nervioso autónomo simpático* puede ejercer su efecto de dos maneras, a través de las catecolaminas circulantes en el torrente sanguíneo o a través de la catecolaminas relacionadas con las fibras nerviosas que se disponen en la capa media. En condiciones normales son las responsables del mantenimiento de un tono vascular basal y frente a determinados estímulos pueden dar lugar a una vasodilatación o a una vasoconstricción. La circulación pulmonar expresa tanto receptores  $\alpha$  como  $\beta$  adrenérgicos, siendo los de mayor actividad los receptores  $\alpha$  y, por lo tanto, el resultado final de la estimulación simpática es la vasoconstricción. Determinados factores como los anorexígenos, la cocaína o la hipoxia mantenida aumentan la concentración y actividad de estos receptores favoreciendo el remodelado vascular.

El *sistema nervioso autónomo parasimpático* ejerce su efecto a partir de fibras nerviosas que se disponen en la pared de los vasos. Su neurotransmisor, la acetilcolina, puede ejercer su efecto directamente sobre los receptores específicos M o muscarínicos o de forma indirecta al inhibir los efectos de la noradrenalina. El resultado final de la estimulación parasimpática es la vasodilatación, sin embargo, el grado de vasodilatación que genere dependerá del número de receptores, la integridad del endotelio y el tono vascular inicial, siendo mayor en los pacientes con RVAP más elevadas, siempre y cuando éstas sean reversibles.

### **3. El sistema Renina – Angiotensina – Aldosterona.**

Se expresa de manera importante a nivel de los pulmones. La angiotensina II se puede unir a dos tipos de receptores, AT<sub>1</sub> dando lugar a vasoconstricción arterial y AT<sub>2</sub> dando lugar a vasodilatación. Además la enzima convertidora de angiotensina tiene otro efecto que es el de aumentar la degradación de las bradikininas, la cuales en condiciones normales tienen un efecto vasodilatador. En estudios en vivo realizados, el Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA) no parece contribuir a la regulación del tono vascular pulmonar en reposo ni durante el ejercicio.

### **4. Los péptidos natriuréticos.**

Son una familia de moléculas formadas fundamentalmente por ANP o péptido natriurético auricular y BNP o péptido natriurético cerebral. Se sintetizan preferentemente en la pared muscular de las aurículas y ventrículos cardiacos en respuesta a un aumento del estrés parietal. Ejercen su efecto mediante la unión a tres tipos de receptores: NPR-A, NPR-B y NPR-C, todos ellos identificados en los vasos pulmonares. Sus efectos principales son la natriuresis, la vasodilatación a través de la vía del AMPc, la inhibición de la secreción de renina y la inhibición de la proliferación celular, además interactúa con el sistema de endotelina, disminuyendo su síntesis. Durante el ejercicio aumenta el estrés parietal cardiaco incrementando los niveles de ANP y BNP, lo que daría lugar a una mayor vasodilatación.

### **5. La 5- Hidroxitriptamina o Serotonina.**

Se sintetiza en su mayor parte en las plaquetas circulantes y en menor medida en las células endoteliales. Puede seguir dos vías de actuación: a)

unirse a receptores específicos bien en las células musculares dando lugar a vasoconstricción o, bien en células endoteliales dando lugar a vasodilatación y además favorecer la trombosis plaquetaria y b) puede unirse a un transportador específico que introduce la serotonina en el interior de la células activando varias vías intracelulares que evitan la apoptosis celular. En condiciones normales los niveles de serotonina circulantes son muy bajos como para contribuir al mantenimiento del tono vascular en personas sanas, sin embargo en los pacientes con HP se han descrito niveles elevados, tanto de serotonina como de su transportador que, aunque no actuarían como mecanismo fundamental, si pueden contribuir a su desarrollo (15).

#### **6. La adenosina.**

Se han descrito la presencia de 2 receptores para la adenosina en la circulación pulmonar: A1 cuya unión produce vasoconstricción a través de la vía de la cicloxigenasa y A2 que da lugar a vasodilatación mediada por canales de potasio dependientes de voltaje. El efecto neto final dependerá del tono vascular basal, así si éste está alto provocará vasodilatación y si está bajo provocará vasoconstricción. En condiciones normales no contribuye al mantenimiento del tono vascular.

#### **7. Los canales de potasio.**

Existen 4 tipos de canales de potasio: dependiente de ATP, dependiente de Calcio, voltaje dependiente y "2 poros". Los canales de potasio dependiente de Calcio y los voltajes dependientes son los más predominantes en la circulación pulmonar. Estos influyen en el potencial de membrana de la célula y, por tanto, en la apertura de canales de calcio voltaje dependiente, influyendo de manera importante en el tono vascular basal.

En los pacientes con HP se ha objetivado una disminución de este tipo de canales lo que conlleva la despolarización crónica de la célula muscular y, por tanto, una vasoconstricción continúa, además de una disminución de la apoptosis celular que contribuye al remodelado. El origen de esta disminución de canales puede ser congénito, asociado al gen KCNA5, o adquirido como con la ingesta de anorexígenos.

En los pacientes con HP se han descrito una serie de cambios a nivel molecular como son, fundamentalmente, un aumento en los niveles de ET1 y descenso de los niveles de ON y PGI2 y, en menor medida, una disminución y disfunción de los canales de potasio voltaje dependiente y un aumento de los niveles de serotonina y de su transportador. Estas alteraciones a su vez promueven el aumento de determinados factores o moléculas (factor de crecimiento fibroblástico, endotelial, plaquetario... la tenascina, un factor implicado en la estimulación de la mitosis de las células musculares, la angiopoyetina 1, implicada en la angiogenesis...), una respuesta inflamatoria exagerada y alteraciones en la agregación plaquetaria y vías de la coagulación, que son las que finalmente dan lugar a las alteraciones anatomopatológicas descritas.

Como se llegan a producir estas alteraciones moleculares que inducen el remodelado vascular y el aumento progresivo de las presiones pulmonares es desconocido. La hipótesis más aceptada es la existencia de una predisposición genética sobre la que actúan diversos factores facilitadores o desencadenantes que dan lugar al inicio de la enfermedad (figura 2).

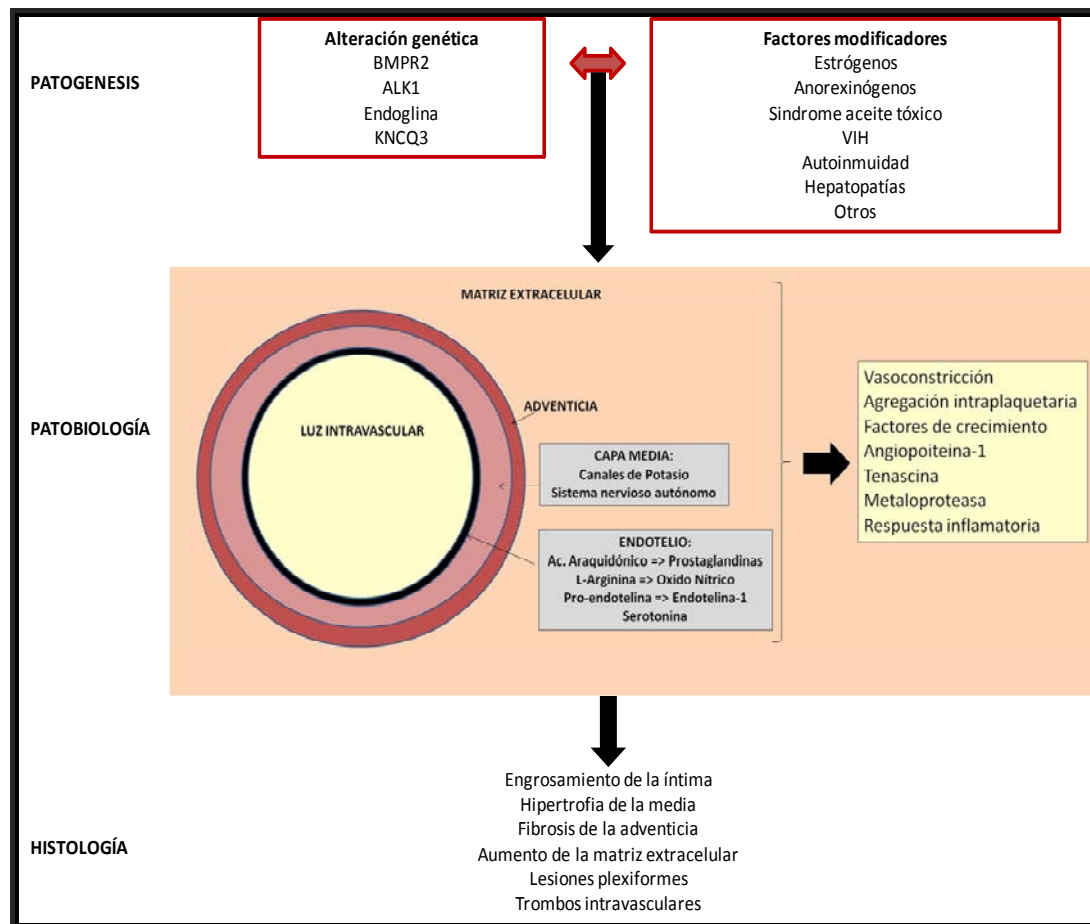


Figura 2: Esquema general del origen de la hipertensión pulmonar. Cortesía Dra E. Barrios.

## SUSTRATO GENÉTICO

Desde el inicio del conocimiento de la enfermedad en los años 50 se observó la existencia de una forma familiar de HAP pero, ha sido más reciente, en el año 2000, cuando se han descrito algunos de los genes implicados, fundamentalmente en relación con la vía de señalización y actividad de los factores de crecimiento beta (TGF-  $\beta$ ), como son el gen del receptor tipo II de la proteína morfogenética ósea (BMPR2), el gen activina-receptor-like quinasa 1 (ALK1), la endoglina (ENG) y la mutación del gen *EIF2AK4*, situado en el brazo largo del cromosoma 15 (15q15.1) en la enfermedad venooclusiva. Este proceso es debido

principalmente a mutaciones en el gen *EIF2AK4*, situado en el brazo largo del cromosoma 15 (15q15.1). En un pequeño número de casos, puede deberse a mutaciones en otros genes.

Se han identificado al menos 22 mutaciones en el gen *EIF2AK4* en los individuos con enfermedad pulmonar veno-oclusiva. Las mutaciones identificadas conducen probablemente a una pérdida completa de la proteína funcional. Sin embargo, no está claro cómo la ausencia de proteína *EIF2AK4* funcional conduce a las anomalías de las venas pulmonares características de EVOP.

## **2. EPIDEMIOLOGÍA**

Según los últimos registros europeos, Francés (16) y Español (18), existen 15 – 16 casos de HAP por cada millón de habitantes y aunque su pronóstico ha mejorado desde la introducción de los fármacos vasodilatadores pulmonares la mortalidad sigue siendo alta, de entre un 20% - 30% a los 3 años.

El primer registro nacional de HP nació en los Estados Unidos en el año 1981 y sus primeros datos se publicaron en el año 1987, más recientemente se han publicado los registros Francés (16), Estadounidense (17) y Español (18) (Tabla 3). Todos estos registros han sido de gran utilidad para el conocimiento de la incidencia global y por grupos, sus características clínicas, el análisis de la supervivencia y el conocimiento de las principales variables pronósticas y creación de “scores de riesgo”. Además, al existir registros de varias naciones es posible comparar la epidemiología de la enfermedad en función de los distintos factores ambientales, estilos de vida, organización sanitaria, cobertura y disponibilidad de los fármacos.

	Registro Francés	Registro REVEAL	Registro REHAP
<b>Total de pacientes</b>	674	2525	866
<b>Periodo de tiempo</b>	Oct. 2002 – Oct. 2003	Mar 2006 – Sept. 2007	Ene 1998- Jun 2008
<b>Prevalencia</b>	15 c/millón	---	16c/millon
<b>Incidencia acumulada</b>	2.4 c/millón /año	---	3.7c/ millón/año
<b>Tiempo medio desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico</b>	27 meses	33.6 meses	42meses
<b>Clase funcional III - IV</b>	75%	73%	69%
<b>Supervivencia</b>			
1 año	88%	88%	89%
3 años	67%	72%	77%
5 años	--	--	68%
<b>Factores pronósticos análisis univariante</b>	Varón, CF, P6MM, PAD, GC	---	Edad, Varón, CF, RVP, GC, Subtipo HAP
<b>Factores pronóstico análisis multivariante</b>	Varón, P6MM, GC	RVP, Subtipos, varones, >60 años, CF, IR, PAD, TAS, FC, P6MM, BNP, DLCO, Derrame pericárdico	CF, RVP, GC

**Tabla 3: Resumen de los registros más relevantes en HAP.**

Los datos epidemiológicos sobre la prevalencia de HP ponen de manifiesto que las causas más frecuentes son la cardiopatía izquierda y las enfermedades pulmonares, con más del 80% de los casos, seguidos por la HAP con un 4% y la enfermedad tromboembólica crónica con  $< 0.5\%$ . En el registro español, REHAP (18), se incluyeron a 1028 pacientes diagnosticados de HP, excluyendo los asociados a cardiopatía izquierda y los asociados a enfermedad pulmonar y/o hipoxia. Fueron recogidos retrospectivamente desde Enero de 1998 hasta Junio del 2007 y prospectivamente hasta Junio del 2008. De estos 1028 pacientes, 866 pertenecían al grupo I o HAP con un 30% de HAPI, 15% asociada a conectivopatías, 6% asociada a cardiopatías congénitas, 5% asociada al VIH, 6% eran hipertensión portopulmonar, 3% estaban asociadas al síndrome del aceite tóxico, 1.5% eran enfermedades veno-oclusivas pulmonares y en 24 pacientes, 2.3%, coexistían varias causas, la asociación más frecuente el VIH y la hipertensión portopulmonar, 126 pacientes pertenecían al grupo IV o asociada a enfermedad tromboembólica crónica. En esta primera publicación del registro español no se mencionan los pacientes con HAPH que en el registro francés (16) fue del 6.3% y en el registro americano REVEAL (17) del 2.9%.

La prevalencia estimada de HP por cualquier causa, menos cardiopatía izquierda y enfermedades pulmonares, fue de 19.2 casos por millón de habitantes adultos (c/millón) y la incidencia acumulada de 4.6 c/millón /año. Analizando únicamente el subgrupo de pacientes con HAP la prevalencia fue de 16c /millón y la incidencia acumulada de 3.7 c/millón/año.

Las características clínicas y en la evolución de los pacientes con HAP fueron las siguientes:

- La edad media en el momento del diagnóstico fue de 46 años (DS=17); similar a la observada en otros registros, en el registro Francés fue de 50 años (DS=15) y en el registro americano de 50.4 años (DS= 16.8). De

tal manera que el debut de la enfermedad es en un 96% de los casos entre los 20 y los 80 años de edad. Desde la descripción de las formas familiares de HP y la implicación genética, son muchos los trabajos que advierten la presencia de una anticipación generacional, es decir, un inicio cada vez más precoz y una mayor severidad de la enfermedad en generaciones sucesivas, y que actualmente es objeto de debate.

- La proporción de mujeres frente a hombres (M: H) fue de 2.5:1. Desde el descubrimiento de la enfermedad se ha observado una mayor predisposición para desarrollar HP en el sexo femenino, así como lo refleja el registro español REHAP también se puede observar en el registro francés con una proporción M: H del 1.7:1 y en el registro americano de 4.1:1. Se han postulado muchas causas para esta diferencia, todas ellas desde el punto de vista molecular y hormonal. Es probable que los niveles de estrógenos jueguen un papel importante en el desarrollo de la enfermedad, si tenemos en cuenta que un porcentaje de estos pacientes presentan el debut durante el embarazo, es decir, en el momento de mayores niveles de estradiol en el organismo y, de igual manera, es muy difícil encontrar casos antes de la pubertad. En el año 2012 Austin y col. (19) publicaron la relación que existía entre los niveles de estrógenos y la expresión del receptor BMPR2, así, en presencia de estrógenos la expresión de este receptor es significativamente menor, hasta en un 20%, debido probablemente a una regulación a la baja, ya que ambos receptores, BMPR2 y receptor de estrógenos, comparten un dominio común de unión al ligando (19). Otra causa de esta diferencia de sexos sería la presencia de niveles de endotelina-1, un potente vasoconstrictor pulmonar, mayores en las mujeres (20).

Además de las diferencias en la incidencia también se han observado diferencias en cuanto a las características clínicas, respuesta al tratamiento y pronóstico. En el momento del diagnóstico las mujeres tienen una edad

significativamente mayor (H  $46\pm 19$  vs M  $48\pm 13$ ,  $P= 0.003$ ), y aunque no hay diferencias en cuanto a su agrupación en idiopática, familiar o asociada a otras entidades, sí que existe una mayor proporción de conectivopatías y menor de HP asociada a VIH o HP portopulmonar que en los varones (21). Las diferencias en la respuesta al tratamiento se ha valorado únicamente con parámetros clínicos, así en pacientes tratados con bosentan, se ha observado una diferencia significativa en los metros caminados en la prueba de 6 minutos marcha (P6MM) entre hombre y mujer de casi 30 metros (IC95% 3.7 – 55.7m) (22). Según un subanálisis del registro REVEAL la supervivencia a los 5 años del diagnóstico es significativamente mayor en las mujeres,  $52\%\pm 3\%$  vs  $62\%\pm 2\%$ ,  $p= 0.005$ , aunque al ajustar por edad esta diferencia se producía a partir de los 60 años de edad.

- El tiempo medio desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico de la enfermedad fue de 42 meses. Casi el 70% de los pacientes se diagnosticaron en estadios avanzados (III – IV de la OMS).

- Con un tiempo medio de seguimiento de 4 años y excluyendo a los pacientes que presentaron una respuesta positiva en el test agudo vasodilatador se estimó una supervivencia a 1, 3 y 5 años del 88%, 77% y 68% respectivamente. Siendo la supervivencia significativamente menor en los pacientes con HP asociada a conectivopatía, hipertensión portopulmonar y enfermedad veno-oclusiva pulmonar. Entre las variables de riesgo analizadas, como factores de riesgo independiente en el pronóstico de estos pacientes están, en el análisis univariante: el subtipo, la edad, el género masculino, la clase funcional, las RVAP, el GC y el índice cardiaco (IC), pero tan sólo la clase funcional, las RVAP y el IC resultaron ser factores de riesgo independientes en el análisis multivariante. Los resultados obtenidos son similares a los que podemos observar en los registros francés y americano (tabla 5), sin embargo únicamente fue el registro americano REVEAL, el que,

a raíz de estos resultados diseñó un “score” de riesgo que permitiera predecir el pronóstico de estos pacientes y por lo tanto podría ayudar a optimizar los distintos tratamientos inclusive el momento óptimo para iniciar el estudio pre-trasplante pulmonar.

El “score” de riesgo derivado del registro REVEAL (23) se diseñó a partir de los datos obtenidos en el análisis multivariante de las variables recogidas en cada uno de los pacientes incluidos. Los parámetros asociados a un aumento de la mortalidad fueron:

1. *Parámetros demográficos:* Varones mayores de 60 años, determinados subtipos como la hipertensión portopulmonar, la hipertensión asociada a las conectivopatías o las formas familiares.
2. *Parámetros hemodinámicos:* Tensión arterial sistólica en reposo menor de 110 mmHg o una frecuencia cardíaca en reposo  $>92$  lpm, una presión en aurícula derecha  $> 20$ mmHg y unas resistencias vasculares arteriolares pulmonares  $> 32$ UW.
3. *Parámetros funcionales:* Clase funcional III-IV de la NYHA, metros caminados en la prueba de 6 minutos marcha  $< 165$  metros.
4. *Parámetros analíticos:* BNP  $> 180$  pg/ml o NT- proBNP $>1500$  pg/ml.
5. Presencia de *derrame pericárdico en el ecocardiograma.*
6. *Otras comorbilidades:* Insuficiencia Renal o una difusión de monóxido de carbono  $\leq 32\%$ .

En función del peso específico de cada variable se le asignó un número entero que facilitaba los cálculos así:

1. Se dió una puntuación de (+2) a aquellas variables que aumentarían en 2 veces o más el riesgo de mortalidad.

2. Se dió una puntuación de (+1) a aquellas variables que aumentarían en menos de 2 veces el riesgo de mortalidad.
3. Se dió una puntuación de (- 2) a aquellas variables que disminuirían en más de 2 veces el riesgo de mortalidad.

El resultado final fue un “score” de riesgo como el que se ve en la figura 3, donde la puntuación final podía oscilar entre 0 y 22.



**Figura 3: Score de riesgo REVEAL para pacientes con HAP.**

Es necesario conocer un mínimo de 7 variables para poder aplicar la ecuación.

El número obtenido se comparó con la supervivencia a un año, de tal manera que se consideró grupo de muy bajo riesgo los que presentaban una supervivencia entre el 95 – 100%, de bajo riesgo si la supervivencia era entre el 90 – 95%, moderado riesgo cuando era entre el 85 – 90%, alto riesgo entre el 70 – 85% y muy alto riesgo cuando la supervivencia era inferior al 70%. El resultado final se puede observar en la figura 4, con un coeficiente de correlación de 0.726, los pacientes con un “score” por encima de 10 pertenecían a un grupo de alto riesgo mientras que los pacientes con un valor < 8 presentaban un bajo riesgo de mortalidad. Este coeficiente fue similar al obtenido cuando se comparaba la supervivencia a un año con el valor numérico obtenido al aplicar una ecuación pronóstica exacta y no números enteros aproximados.

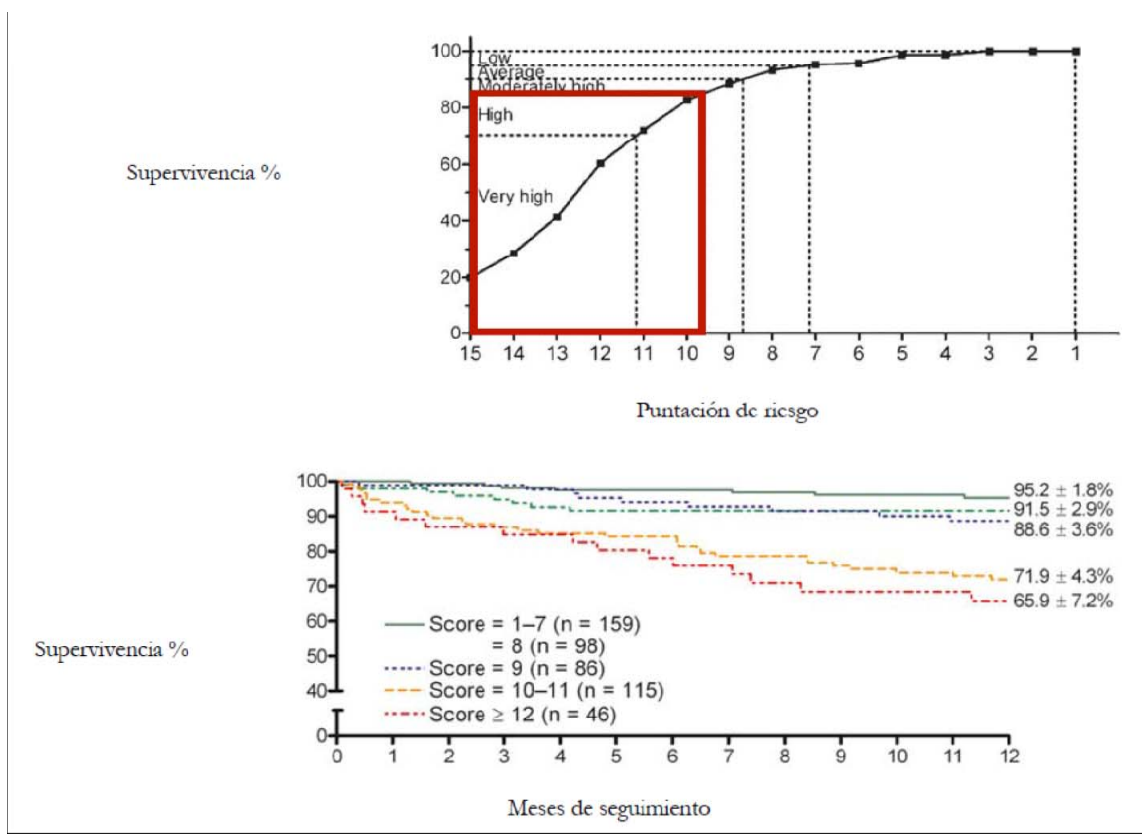


Figura 4: Correlación entre la supervivencia a un año y el score de riesgo.

Posteriormente este “score” se ha aplicado en otras poblaciones de pacientes con HAP con características basales diferentes en las cuales se analizó el pronóstico no sólo a un año sino más a largo plazo, 5 años, y no sólo en relación a la supervivencia sino también en relación al combinado supervivencia-trasplante pulmonar (24). El resultado final fueron unos coeficientes de correlación similares, aunque con una cierta tendencia a sobreestimar el riesgo en los pacientes de los grupos intermedios, probablemente debido a la conversión de variables cuantitativas en dicotómicas, proceso en el cual se pierde mucha información.

Las principales limitaciones de estos “score” de riesgo son los siguientes:

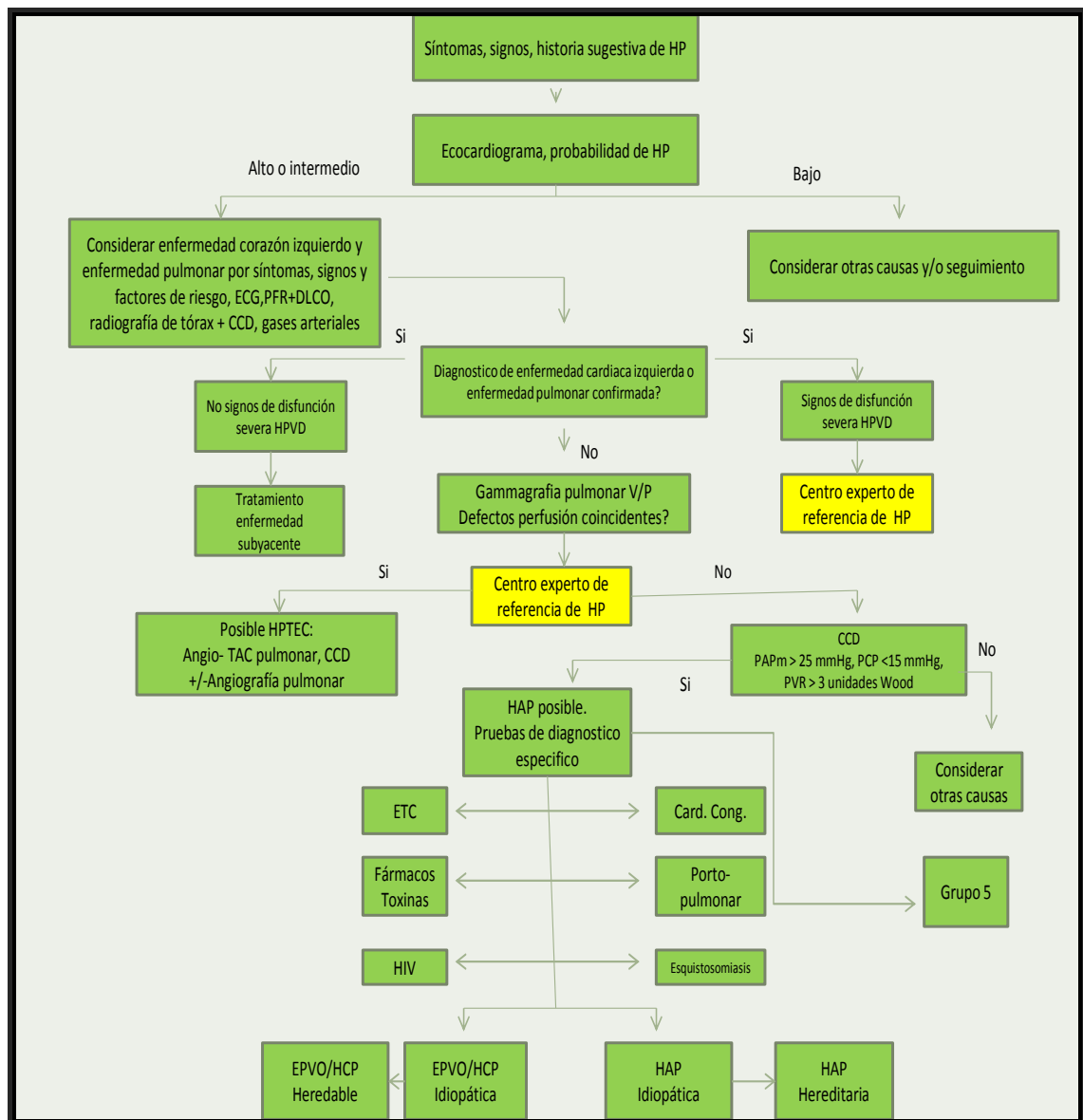
1. Sólo se ha realizado en pacientes con diagnóstico reciente.
2. No tiene en cuenta la evolución más o menos rápida de la enfermedad. Trabajos recientes (25) han demostrado cómo la evolución de determinados parámetros, como la clase funcional, el IC, la saturación venosa de O<sub>2</sub> en la arteria pulmonar (SvO<sub>2</sub>) o al valor de NT-proBNP, son predictores independientes de mortalidad y, probablemente, de mayor precisión que los parámetros medidos de manera puntual en el momento del diagnóstico.
3. No tiene en cuenta el tratamiento.
4. En los últimos años se han identificado nuevos parámetros pronóstico en la HP, como la SvO<sub>2</sub>, el IC o el valor de la onda S como medida de la función del ventrículo derecho en el ecocardiograma no incluidos en este “score”.
5. Queda por estudiar si los pacientes con mutaciones genéticas asociadas al desarrollo de HAP presentan un pronóstico peor como apuntan algunos trabajos.
6. Sólo se valora supervivencia a corto plazo, un año.

### 3. EVALUACIÓN CLÍNICA

El proceso de evaluación clínica del paciente con HAP consta de varias fases: sospecha, confirmación del diagnóstico, determinación de la etiología específica y finalmente evaluación de la severidad y del pronóstico.

La aparición de determinados síntomas y signos puede hacer sospechar la enfermedad. La disnea es el síntoma más frecuente seguido de la fatiga, el síncope de esfuerzo y los edemas. Los signos se derivan de la sobrecarga y fallo del VD y del desarrollo de insuficiencia cardíaca derecha (26).

La falta de especificidad de la clínica suele retrasar el diagnóstico varios años. No se recomienda realizar un *cribado* global debido a la baja prevalencia de la HAP en la población general. Pero sí realizar evaluaciones periódicas con ecocardiografía en ciertas poblaciones de riesgo (27): familiares de pacientes con HAP heredable, portadores de una alteración genética asociada a la HAP, familiares de primer grado de un paciente con HAPI, casos expuestos a anorexígenos y aceite de colza desnaturalizada, pacientes con ETC, VIH, cardiopatías congénitas con cortocircuitos sistémico-pulmonares y pacientes con hepatopatía con hipertensión portal o antecedentes de tromboembolismo pulmonar.



**Figura 5: Algoritmo diagnóstico de hipertensión pulmonar según GUIAS DE PRACTICA CLINICA ESC/ERS 2015 (28).** TAC=tomografía computarizada; ETC =enfermedad del tejido conectivo; HPTEC =hipertensión pulmonar tromboembolica; DLCO=capacidad difusión monóxido carbono; ECG=electrocardiograma; HIV=virus de la inmunodeficiencia humana;; PAPm=presión arterial pulmonar media; HAP = hipertensión arterial pulmonar; PCP = presión enclavamiento arteria pulmonar; PFR = pruebas función pulmonar; HP = hipertensión pulmonar; EPVO/HCP = enfermedad pulmonar veno-oclusiva o hemangiomatosis capilar pulmonar; RVP = resistencia vascular pulmonar; CCD = cateterismo corazón derecho; VD =ventrículo derecho; V/P = Gammagrafia ventilación/perfusión.

### ***Confirmación del diagnóstico***

El electrocardiograma y la radiografía de tórax son las herramientas básicas sobre las que se apoya la sospecha clínica. El ecocardiograma confirma dicha sospecha.

El electrocardiograma (ECG) puede mostrar signos de hipertrofia ventricular derecha (87%) y eje derecho (79%), sin embargo su ausencia no descarta la existencia de HAP. Aunque el ECG presenta escasa sensibilidad (55%) y especificidad (70%) como herramienta de *cribado* (29) sí ha demostrado ser útil en el pronóstico: la presencia de dilatación de aurícula derecha (AD) o hipertrofia del VD se asocian con un incremento de 2.8 y 4.3 veces, respectivamente, del riesgo de mortalidad a los 6 años (30).

La radiografía de tórax puede mostrar un aumento de tamaño de VD, AD y de las arterias pulmonares proximales. En un porcentaje bajo puede ser normal. Su sensibilidad y especificidad también son bajas y no existe correlación entre la magnitud de los hallazgos y el grado de HAP (31).

El ecocardiograma (ECO) permite confirmar la sospecha (estima el valor de PSP) y descarta la presencia de cardiopatías congénitas y del corazón izquierdo. Además, evalúa la función del VD, del que depende el pronóstico y evolución de la enfermedad. La estimación de la PSP se realiza mediante el método de Bernouilli ( $4 \cdot IT^2 + \text{presión en AD}$ ). Su sensibilidad oscila entre el 79-100% y la especificidad entre el 68-98%.

Es característico de la HP el patrón alterado del flujo eyectivo del VD, encontrándose un periodo pre-eycción prolongado, un pico sistólico precoz y un tiempo de aceleración inferior a 60 milisegundos. Si existe insuficiencia de la válvula pulmonar, es posible determinar la presión telediastólica del VD y la PAPm (32). Otros datos que sugieren la presencia de HP significativa son

la dilatación de cavidades derechas, del tronco de la arteria pulmonar y vena cava inferior (VCI).

En la HAP severa se produce una disminución del llenado diastólico que se debe, por una parte, a la disminución del flujo pulmonar que drena en la aurícula izquierda (AI), y por otra, al fenómeno denominado interdependencia ventricular, en el que el VD comprime y abomba el septo interventricular debido al gradiente de presión interventricular y a la dilatación del VD en un espacio pericárdico no distensible. Esta situación se acrecentaría durante el ejercicio.

Un significativo número de pacientes con HAP presenta derrame pericárdico, que está relacionado con un aumento de la presión en AD y causado probablemente por una alteración de drenaje venoso y linfático (33).

### ***Determinación de la etiología***

Tras detectar la presencia de HAP, es necesario buscar si existen enfermedades subyacentes:

Determinaciones analíticas: bioquímica sanguínea, hematología y función tiroidea, serología de virus hepatotropos (hepatitis B y C) y VIH. Se descartarán ETC (fibrosis intersticial) mediante pruebas de autoinmunidad. Si se sospecha enfermedad pulmonar tromboembólica hay que descartar coagulopatías. Una hipoxemia desproporcionada, sin una patología pulmonar que lo justifique, obliga a descartar enfermedad venooclusiva o hemangiomas capilar pulmonar. Por último, si existe sospecha, la monitorización oximétrica y la polisomnografía permitirán excluir apnea/hipopnea del sueño y desaturación nocturna.

La determinación analítica de la fracción N – terminal del BNP, NT-proBNP, está en la mayoría de los casos por debajo de 500 pg/dl y de mal pronóstico cuando supera los 1500 – 1800 pg/dl.

La ecografía abdominal y doppler de la vena porta: diferencia el hígado de estasis por fallo ventricular derecho de la HAP asociada a cirrosis por hipertensión portal (hipertensión portopulmonar) en la cual existe un gradiente venoso transhepático elevado.

Las pruebas de función respiratoria: excluyen la presencia de enfermedad pulmonar de la vía aérea o parenquimatosa, aislada o asociada a ETC (fibrosis intersticial). Los pacientes con HAPI suelen tener una difusión de monóxido de carbono (DLCO) disminuida (40-80% del predicho) y un descenso leve moderado de la capacidad vital y capacidad pulmonar total. La alteración de la DLCO es mayor en los casos de HAP asociada a esclerosis sistémica. Se recomienda un TAC de alta resolución (TACAR) en los pacientes con una capacidad pulmonar total inferior al 70% o una DLCO menor del 50%, con el fin de excluir fibrosis intersticial. La gasometría arterial demuestra grados leves de hipoxemia con hipocapnia asociada (34).

La gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión (V/P): ha de realizarse a todos los pacientes para descartar HAP asociada a enfermedad tromboembólica dadas las importantes implicaciones que este diagnóstico tiene (tratamiento quirúrgico). Su sensibilidad y especificidad son muy altas (90-100% y 94-100% respectivamente) (35): una gammagrafía normal excluye el embolismo pulmonar crónico. En la HAPI esta prueba es normal o presenta defectos de perfusión pequeños, no segmentarios y periféricos. En la enfermedad tromboembólica, los defectos de perfusión son grandes, lobares o segmentarios y no se corresponden con defectos ventilatorios.

El TAC torácico de alta resolución (TACAR) valora la presencia y severidad de la fibrosis intersticial en los pacientes con HAP asociada a ETC.

El TAC torácico multicorte con contraste intravenoso: debe realizarse cuando la gammagrafía de V/P sea sugerente de enfermedad tromboembólica. Demostrará oclusiones completas de arterias pulmonares, defectos de contrastación intraluminal, imágenes de recanalización así como la presencia de estenosis y redes vasculares (36).

La arteriografía pulmonar debe realizarse a todos los pacientes con sospecha de HAP tromboembólica crónica, pues confirma la presencia y localización de los trombos (36).

La biopsia pulmonar no forma parte de la evaluación diagnóstica habitual por su alto riesgo. Sólo se justifica ante alta sospecha de vasculitis, enfermedad veno-oclusiva o hemangiomas capilar pulmonar que no hayan podido diagnosticarse por técnicas no invasivas (37).

### **3.1. EVALUACIÓN HEMODINÁMICA**

El diagnóstico definitivo de la HAP requiere realizar un cateterismo cardíaco derecho (CCD) (38, 39). La PAPm en reposo superior a 25 mm Hg acompañada de PCP inferior a 15 mm Hg y RVP superior a 3 unidades Wood son criterios hemodinámicos para el diagnóstico, como ya se ha mencionado en otro apartado. El CCD también permite excluir cortocircuitos y, al medir la PCP, diagnosticar HP grupo 2. Obtiene también datos de gran valor pronóstico como son el IC, la presión AD y la saturación venosa de oxígeno (SatO<sub>2v</sub>) (40). Aunque la PCP es, por definición, normal o baja, en fases avanzadas de la enfermedad puede estar ligeramente elevada como consecuencia de la disfunción diastólica del VI. En caso de existir una PCP claramente elevada hay que realizar un cateterismo izquierdo para medir la presión de llenado de VI, así como descartar estenosis mitral o disfunción ventricular izquierda.

### **3.2. EVALUACIÓN DE LA CAPACIDAD FUNCIONAL**

La valoración de la capacidad funcional es una herramienta clave en el estudio de los pacientes con HAP. El grado de intolerancia al ejercicio tiene importantes implicaciones pronósticas, tanto basales, porque ayuda a determinar en gran medida la modalidad terapéutica, como a lo largo del seguimiento permitiendo evaluar la respuesta al tratamiento. El estudio de la capacidad de ejercicio de los pacientes con HAP se realiza mediante la estimación de la clase funcional (CF), la prueba de 6 minutos marcha (P6MM) y la prueba de esfuerzo cardiopulmonar o ergoespirometría.

#### **A. LA CLASE FUNCIONAL**

La CF de la NYHA es una variable ampliamente utilizada como marcador de severidad en las enfermedades cardiovasculares. La versión modificada para la HAP por la Organización Mundial de la Salud (Clasificación de la OMS) 2º Simposium mundial de HP, Evian 1998 (Tabla 4) incluye síntomas cardíacos específicos de HAP como la angina, síncope o signos de insuficiencia cardíaca derecha.

<b>Clase I</b>	La HAP no produce limitación de la actividad física. La actividad física ordinaria no causa disnea, fatiga, dolor torácico ni presíncope
<b>Clase II</b>	La HAP produce una ligera limitación de la actividad física. Confortables en reposo. La actividad física ordinaria causa disnea, fatiga, dolor torácico o presíncope
<b>Clase III</b>	La HAP produce una marcada limitación de la actividad física. Confortables en reposo. La actividad física menor de la ordinaria causa disnea, fatiga, dolor torácico o presíncope
<b>Clase IV</b>	La HAP produce una incapacidad para cualquier actividad física sin síntomas. Signos de ICD. Síntomas incluso en reposo. Cualquier actividad física aumenta la sensación de malestar. Síncope

**Tabla 4: Clasificación funcional de la HAP adaptada de la World Health Organization 1998.** ICD: *insuficiencia cardiaca derecha*. HAP: *hipertensión arterial pulmonar*.

La estimación de la CF permite realizar una valoración subjetiva sobre la que tradicionalmente, y apoyada en la P6MM, se ha estratificado la evolución clínica y la respuesta al tratamiento. Es simple y barata: únicamente requiere interrogar al paciente sobre sus limitaciones.

Diversos estudios han mostrado resultados discrepantes respecto a su correlación con variables hemodinámicas (41), hallaron una correlación positiva, pero débil con el GC ( $r -0.31$ ,  $p < 0.05$ ) y las RVP ( $r 0.27$ ,  $p < 0.05$ ). Aunque la CF es un importante factor predictor pronóstico independiente tanto para diagnóstico e inicio del tratamiento como a lo largo del mismo (42, 43), está sujeta a la subjetividad del paciente, que puede tanto supra como infravalorar sus síntomas como a la del médico que los interpreta y es poco reproducible. A pesar de que se han diseñado cuestionarios con el fin de incrementar su reproducibilidad y

concordancia entre profesionales (44), se considera que hasta la fecha no existe un método consistente para clasificar a los pacientes, sobre todo a aquéllos que se encuentran en CF II-III (45).

## **B. PRUEBA DE 6 MINUTOS MARCHA**

El test de Cooper (46) o prueba de carrera de 12 minutos, se dio a conocer en la década de los 70 y era de gran aplicabilidad en la evaluación de la condición física en deportistas, pero demasiado exigente en personas con patologías cardíacas o respiratorias, por lo cual se hicieron modificaciones como las sugeridas por Mc Gavin y cols. en 1976 (47), que la transforma en marcha y especialmente por la prueba reducida a 6 minutos de marcha (P6MM) presentada en 1982 por Butland y cols. (48), en pacientes respiratorios demostrando su utilidad como método de evaluación más adecuado al paciente, más natural y más fácil de controlar por el equipo de salud.

Desde entonces aparecen numerosas publicaciones que demuestran la validez de esta prueba tanto en pacientes respiratorios como cardíacos, estando especialmente indicada en aquellos de mayor compromiso, con valor pronóstico en mortalidad y morbilidad (49) y que puede ser más sensible para objetivar la desaturación en pacientes con enfermedad pulmonar (50). Es especialmente apropiada en el seguimiento de medidas terapéuticas y de rehabilitación e incluso en el trasplante pulmonar (51-53) ya que refleja más adecuadamente las limitaciones de las personas. Conocer los límites normales de la P6MM hace de ésta un instrumento de evaluación de gran valor y con una relación costo-beneficio muy alta, transformándola en una herramienta de gran rendimiento en clínica.

Realizar la P6MM tiene como principal objetivo efectuar una evaluación objetiva de la capacidad funcional para hacer ejercicio.

Se debe realizar en pacientes con moderada o severa limitación al ejercicio, ya sea de causa respiratoria o cardíaca y no es sustituto sino complemento de la prueba de esfuerzo cardio-pulmonar, ya que no puede diferenciar las causas que provocan la disnea como lo hace este último (54).

A la utilidad clínica ya conocida se agrega su uso cada vez mayor en protocolos de investigación, que irán aportando nuevas y mejores utilidades para esta prueba.

La indicación más clara se relaciona con la medición para la respuesta a intervenciones médicas en pacientes con enfermedad cardíaca o pulmonar de grado moderado a avanzado. También ha sido usada como una medición única del estado funcional del paciente, así como predictor de mortalidad y de morbilidad.

Los pacientes con alguna limitación funcional crónica para deambular podrían realizar el examen con los elementos de ayuda que habitualmente usen (bastones, prótesis, etc). En este caso no se deberá relacionar con los valores teóricos de población sana.

Contraindicaciones para realizar la prueba: angina inestable en el primer mes de evolución, infarto agudo del miocardio en el primer mes de evolución, imposibilidad para caminar (esguince de tobillo, herida en el pie, fractura de pierna, etc), frecuencia cardíaca  $> 120$  por minuto en reposo, presión arterial sistólica  $> 180$  mmHg., presión arterial diastólica  $> 100$  mmHg y saturación arterial de oxígeno en reposo  $< 89\%$ .

La Tabla 5 refleja el mínimo de requisitos requerido para la correcta realización de la P6MM.

### ***EQUIPAMIENTO REQUERIDO***

1. Cronómetro.
2. Conos de color para marcar puntos extremos del pasillo.
3. Sillas ubicadas de forma que el paciente pueda descansar.
4. Hoja de registro.
5. Oxímetro de pulso.
6. Esfigmomanómetro y estetoscopio.
7. Escala de Borg modificada plastificada.
8. Cinta adhesiva para marcar lugar de detención del paciente a los 6 min.
9. Oxígeno.
10. Equipo de reanimación cerca.
11. Silla de ruedas disponible.

**Tabla 5: Material mínimo necesario P6MM.**

### ***Indicaciones***

- Comparaciones pre y post-tratamiento de Rehabilitación Pulmonar en trasplante pulmonar o cirugía de tórax.
- Valoración del estado funcional en EPOC, fibrosis quística, hipertensión pulmonar, etc.
- Insuficiencia cardiaca.

- Predictores de morbilidad y mortalidad en (EPOC, hipertensión pulmonar, insuficiencia cardiaca, etc.).

### ***Ventajas de la prueba***

- Fácil realización y ampliamente utilizada.
- Bien estandarizada y altamente reproducible.
- Sensible a cambios pre y post-tratamiento.
- Correlaciona entre otros: consumo de oxígeno pico (VO<sub>2</sub> pico), calidad de vida, disnea, supervivencia y actividades de la vida diaria.
- Disponibles valores de normalidad por medio de ecuaciones.
- Diferencia clínica mínimamente significativa (54 m).

### ***Inconvenientes***

- Existe un efecto aprendizaje.
- Falta estandarizar mejor los incentivos verbales.
- Estandarización de la distancia mínima del pasillo

### ***Medidas de seguridad en la prueba de caminata de seis minutos***

Este examen debe realizarse en hospitales. El lugar donde se realiza la prueba debe disponer de medidas de seguridad para el manejo de eventuales urgencias. Debe existir un timbre de ayuda ante situaciones de emergencia y hay que contar con un carro de reanimación cardiorrespiratoria de fácil y rápido acceso. La prueba la realizará un fisioterapeuta o un enfermero con cualificación y preparación en:

Habilidad en el trato con enfermos, conocimiento de las pruebas y de la fisiología del ejercicio en enfermos, conocimientos de resucitación cardiopulmonar (RCP). La prueba no necesita presencia médica durante su ejecución. Si las normas del hospital lo requieren, el paciente debe firmar un consentimiento informado antes de efectuar el procedimiento.

*Se suspenderá la prueba si el paciente presenta:* dolor torácico, disnea intolerable, calambres intensos en las piernas, aparición de cianosis evidente, palidez y aspecto extenuado.

### ***Limitaciones de la P6MM***

A pesar de que es el único método aprobado por la FDA y el “*end point*” primario en los ensayos clínicos para la valoración de la capacidad de ejercicio en la HAP (55, 56) cuenta con muchas limitaciones. En primer lugar, depende enormemente de variables antropométricas (54), siendo difícil establecer valores normales. Diversos trabajos han creado fórmulas, realizando el P6MM a sanos, donde se tuviesen en cuenta dichas variables: edad, sexo, peso y altura. Hasta la fecha, ninguna de estas fórmulas ha sido validada (57). Al ser una variable submáxima, depende tanto de la motivación del enfermo como del profesional que la realiza: se han comprobado diferencias en torno al 30% en la distancia recorrida dependiendo de si el paciente es animado o no durante la misma (55, 58). Por otro lado, se ha demostrado la existencia de un efecto aprendizaje: las múltiples repeticiones de la prueba a lo largo del seguimiento del paciente provocan su familiarización con la misma y el desarrollo de “habilidades” para su realización que sobreestiman sus resultados. Datos recientes han confirmado la existencia de un efecto “techo” (59, 60) que limita su capacidad para demostrar empeoramientos o mejorías en pacientes que caminan más de 450

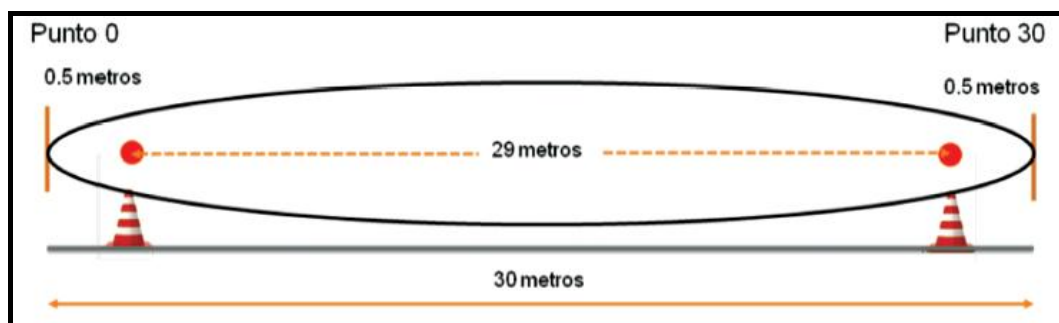
metros. Por otro lado, aún no ha sido validado en las CF menos comprometidas (CF I y II) (56). Se ha demostrado una fuerte correlación con la CF, in embargo la correlación con variables hemodinámicas es menos importante: con GC,  $r$  0.48  $p < 0.005$ ; con RVP,  $r$  -0.49  $p < 0.05$  e inexistente con la PAPm (132). Trabajos posteriores confirman estos resultados (133) (CF:  $r$  -0.86  $p < 0.001$ ; RVP:  $r$  -0.48  $p < 0.05$ ; IC:  $r$  0.41  $p < 0.05$ ; presión AD:  $r$  -0.68,  $p < 0.001$ ). Por todas estas limitaciones se postula que han de comenzar a utilizarse nuevas formas de estimar la capacidad de ejercicio en los pacientes con HAP (61).

En la P6MM la distancia por debajo de 300 metros recorridos o una desaturación mayor del 10% en el momento de diagnóstico y antes de comenzar el tratamiento, son indicativos de mal pronóstico de la enfermedad.

### ***Lugar para realizar la prueba***

En un pasillo interior que debe ser recto, plano, de superficie dura, con una longitud superior a 30 m. (mínimo aceptable: 20 metros) y preferentemente no transitado. La prueba deberá realizarse a una temperatura y humedad agradables. Marcar el pasillo cada 3 metros con cinta y los extremos con conos.

La prueba se llevará a cabo recorriendo ida y vuelta un tramo del pasillo de 30 m de longitud, que estará delimitado por señales tipo conos de tráfico. Estas señales se colocarán a una distancia de 29 mts entre sí, dejando 0,5 mts en cada extremo para que el paciente pueda girar, tal como se muestra en la Figura 6.



**Figura 6: Validación P6MM (62).**

### ***Instrucciones para la realización del examen***

El examen consiste en medir la distancia que puede caminar una persona en 6 minutos, habiéndole solicitado que recorra la mayor distancia posible en este tiempo. Se evaluará la presencia de disnea, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y saturación de oxígeno (SaO<sub>2</sub>) al inicio e inmediatamente al final de la prueba.

Si el examen es uno de control, se deberá hacer aproximadamente a la misma hora que el anterior para minimizar la variabilidad dentro del día y por el mismo profesional.

### ***Prueba de 6 minutos marcha***

- Deje al paciente en reposo sentado 10 minutos.
- En la hoja para registro anote los datos personales y después agregue las variables que usted mida: presión arterial, SatO<sub>2</sub>, la frecuencia respiratoria y el pulso (Anexo 2).
- Interrogar al paciente para asegurarse de que no tenga contraindicaciones.

- Explique brevemente al paciente qué hará y qué medirá usted durante la prueba.
- Demuéstrele cómo dar la vuelta alrededor del cono.
- Muéstrelle la Escala de Borg y pídale que indique su nivel de fatiga y disnea en la escala. Asegúrese de que el paciente haya comprendido cómo indicará la magnitud de su disnea.
- Mida la SatO<sub>2</sub>.
- Inicie la marcha con el cronómetro programado para 6 minutos, sin detenerlo hasta terminar la prueba.
- Anote cada vuelta en su hoja de registro.
- Estimule verbalmente al paciente cada 1 minuto según lo indicado, para que continúe caminando la máxima distancia que él pueda en 6 minutos.

Al completar la prueba mida: la SatO<sub>2</sub>, la frecuencia respiratoria y la frecuencia cardíaca, anótelas, al mismo tiempo que el paciente indica en la escala de Borg cuál es la magnitud de su disnea y después cuál es la magnitud de su fatiga. Anótelos en su registro.

### ***Instrucciones al paciente***

Las instrucciones de la prueba deben ser entregadas por escrito, previamente:

- Debe vestir ropa cómoda y holgada.
- Zapatos planos apropiados para caminar rápido.
- Tomar los medicamentos que usa habitualmente.
- Tomar una comida ligera antes de la prueba.

- No hacer ejercicio 2 horas antes.

I. En primer lugar explicar al paciente en qué consiste la prueba y qué utilidad tiene: “Esta prueba permite evaluar en forma global la respuesta de su cuerpo al ejercicio”. “Refleja su nivel funcional para las actividades cotidianas”.

II. Es muy importante que las instrucciones sean precisas y que el paciente se sienta cómodo y no atemorizado por la prueba.

III. Posteriormente instruir al paciente así: “El objetivo de esta prueba es que camine la mayor distancia posible durante 6 minutos. Usted caminará rápido de ida y vuelta en este pasillo. Seis minutos es un tiempo largo para caminar, de modo que se va a tener que esforzar. Probablemente usted se va a sentir muy cansado o con sensación de falta de aire. Puede ir más lento, detenerse y descansar sólo si es necesario. Se puede apoyar en la pared, pero deberá volver a caminar tan pronto como le sea posible. Durante el examen no debe hablar, para no alterar su concentración y rendimiento”.

IV. Demostrar cómo se efectúa la marcha.

### ***Valor pronóstico en otras enfermedades respiratorias***

En un estudio sobre valor pronóstico de la distancia caminada en 6 min en pacientes con hipertensión pulmonar “primaria” (63), se ha descrito una supervivencia de 20% a 20 meses para los pacientes que caminaron menos de 332 m y de 90% para los pacientes que caminaron distancias mayores.

En pacientes con enfermedad pulmonar difusa, en lista de espera para trasplante pulmonar (64), se ha observado que aquellos que caminan

menos de 207 m tienen una mortalidad que es más de 4 veces la mortalidad de los que caminan distancias mayores. En este estudio este valor fue un mejor predictor de mortalidad a los 6 meses que la capacidad vital forzada expresada como porcentaje del valor teórico.

*Distancia caminada, medición de otras variables.*

*Saturación de Oxígeno (SatO<sub>2</sub>)* Si bien la medición de la saturación de hemoglobina es considerada opcional en el Consenso de la *American Thoracic Society* (ATS), actualmente está incorporada en este examen para propósitos clínicos y de investigación.

La oximetría de pulso debe ser incluida porque es necesaria para los aspectos de seguridad del examen, para evitar exponer a los pacientes a hipoxemia. Una caída significativa de SatO<sub>2</sub> es aquella mayor o igual a 4% (65).

Los valores medidos en pacientes y en sujetos sanos serán interpretados de acuerdo a las ecuaciones de referencia publicadas por Troosters (66) o Enright (67). (Anexo 1).

Si se cuenta con resultados de exámenes previos, se deberá considerar significativo un cambio en la distancia caminada mayor de 35 metros.

Descripción de la maniobra: El paciente deberá ser acompañado por el examinador que previamente le ha informado de las características de la prueba. En condiciones basales, se tomarán los signos vitales (frecuencia cardíaca y saturación de oxígeno en reposo) y se registrará el grado de disnea y de fatiga de las extremidades inferiores según escala de Borg modificada.

Antes de comenzar la caminata, se recordará al paciente la idea de recorrer la mayor distancia posible en 6 min.

Una vez situados en uno de los extremos del trayecto, se dará la señal verbal de empezar a caminar (1, 2, 3, comience) y se iniciará el cronometraje. El examinador seguirá al paciente durante toda la prueba, siempre por detrás, de tal forma que el ritmo o la velocidad de la marcha sean impuestos por el paciente y no por el examinador.

El incentivo verbal durante la prueba se realizará cada minuto utilizando solo las frases siguientes y evitando estímulos gestuales:

- Primer minuto: “lo está haciendo muy bien, faltan 5 min para finalizar”.
- Segundo minuto: “perfecto, continúe así, faltan 4 min”.
- Tercer minuto: “está en la mitad del tiempo de la prueba, lo está haciendo muy bien”.
- Cuarto minuto: “perfecto, continúe así, faltan 2 min”.
- Quinto minuto: “lo está haciendo muy bien, falta 1 min para acabar la prueba”.

A cada minuto se registrará el pulso y la saturación de oxígeno siendo éste el único momento en que el examinador podrá situarse junto al paciente. Deberá prestarse especial atención en no interferir la marcha durante la obtención de estas variables. La prueba continúa mientras el paciente presente una  $\text{SatO}_2 \geq 85\%$  y se encuentre asintomático, siempre bajo el criterio del examinador.

Al finalizar la prueba:

Quince segundos antes de terminar la prueba se recuerda al paciente que se deberá detener con la indicación de “pare”.

Sexto minuto: “pare, la prueba ha finalizado”.

Una vez que el paciente se ha detenido, el examinador se acercará para registrar, lo antes posible, los datos finales de la prueba: SatO<sub>2</sub>, pulso, grado de disnea y fatiga de extremidades inferiores según la escala de Borg modificada. Se registrarán el número de recorridos completos realizados y la distancia recorrida en el último tramo hasta el punto donde se detuvo. Se contabilizará el número total de metros recorridos.

### ***Factores de variabilidad de las pruebas***

Existen una serie de factores a tener en cuenta que pueden favorecer la disminución o el aumento de las distancias y/o velocidades alcanzadas al final de las pruebas de marcha. Es importante tenerlos en cuenta para intentar disminuir al máximo los errores en el momento de interpretar los resultados.

Factores de disminución de la distancia caminada

- Poca altura del paciente o edad avanzada.
- Sobrepeso excesivo.
- Sexo femenino.
- Baja comprensión de la prueba que ha de realizar.
- Pasillo demasiado corto (mayor número de giros resulta en menor distancia final).
- Patología pulmonar (EPOC, asma, fibrosis quística, patología pulmonar intersticial, hipertensión pulmonar, etc.).

- Patologías cardiovasculares (angina, infarto de miocárdio, insuficiencia cardíaca crónica, AVC, accidente isquémico transitorio, patología vascular periférica, etc.).
- Patologías musculo- esqueléticas (artritis, lesiones en cadera, rodilla o tobillo, debilidad muscular, etc.).
- Estados de depresión anímica.

#### Factores de aumento de la distancia caminada

- Paciente muy alto (a mayor longitud de las piernas el paso es mas largo).
- Sexo masculino.
- Alta motivación.
- Pacientes que previamente ya hayan realizado las pruebas.
- Medicación para el tratamiento de la patología, tomada justo antes de las pruebas (sensibles en las terapias inhaladas con prostanoïdes).
- Administración de oxígeno suplementario en pacientes con hipoxemia inducida por el ejercicio.

#### ***Escala de Borg modificada***

La escala de Borg modificada relaciona la sensación de esfuerzo que percibe el paciente con un valor numérico que va del 0 al 10. El objetivo es controlar el cansancio y conocer los efectos. La fatiga es una de las principales consecuencias de la actividad física.

La escala de esfuerzo percibido, o RPE, por sus siglas en inglés, fue propuesta y diseñada por el sueco Gunnar Borg en 1973 quien supo encontrar un vínculo entre el nivel de exigencia y la percepción que tienen las personas del trabajo físico. En un principio cuantificaba el esfuerzo en 20 niveles. Posteriormente, en 1982 la modificó a una escala de 0 a 10 para que fuese más práctica (Escala de Borg modificada). Se trata de un sistema bastante fiable y no requiere de instrumentos de medición.

Borg ha demostrado que existe una importante correlación entre la percepción del esfuerzo y ciertos indicadores fisiológicos como la frecuencia cardíaca o el umbral anaeróbico, entre otros.

La escala Borg de esfuerzo modificada mide la gama entera del esfuerzo que el individuo percibe al hacer ejercicio. Esta escala da criterios para cuantificar la intensidad de ejercicio, o sea, la carga de trabajo, y así pronosticar y dictaminar las diferentes intensidades del ejercicio en los deportes y en la rehabilitación médica (68). El concepto del esfuerzo percibido es una valoración subjetiva que indica la opinión del sujeto respecto a la intensidad del trabajo realizado. La escala es una herramienta valiosa dentro del ámbito del desempeño humano, en que a menudo la consideración importante no es tanto “lo que haga el individuo” “sino” “lo que cree que hace” (69).

<b>GRADO</b>	<b>SENSACIÓN DEL PACIENTE</b>
0	Sin disnea
0.5	Muy, muy leve
1	Muy leve
2	Leve
3	Moderada
4	Algo severa
5	Severa
6	
7	Muy severa
8	
9	Muy, muy severa (casi máxima)
10	Máxima disnea

Figura 7: Escala de Disnea de Borg modificada.

### **C. LA PRUEBA DE ESFUERZO CARDIOPULMONAR**

La prueba de esfuerzo cardiopulmonar o ergoespirometría estudia de forma no invasiva la fisiopatología de los sistemas respiratorio y cardiovascular, reflejando la compleja interacción entre corazón, pulmón, sangre, circulación periférica y músculo esquelético. Evalúa objetivamente la capacidad funcional (lo que tiene implicaciones pronósticas), analiza los mecanismos que la limitan y valora la respuesta

al tratamiento. Aunque sus resultados son reproducibles, su realización es muy compleja y requiere un elevado grado de entrenamiento y experiencia para interpretarla.

La ergoespirometría está plenamente validada en los pacientes con disfunción sistólica del VI donde además se considera una prueba clave en el estudio de su capacidad de ejercicio, en la estratificación pronóstica y en la toma de decisiones respecto al trasplante. En la HAP, está introducida como una nueva herramienta en el estudio de la capacidad funcional ya que permite valorar ésta de forma objetiva y profundizar en el estudio de la fisiopatología de la enfermedad y el pronóstico. Sin embargo, requiere gran experiencia para interpretarla. Un ensayo multicéntrico que empleó la ergoespirometría junto con el P6MM para valorar la respuesta a un fármaco objetivó mejoría tan sólo del P6MM mientras que los resultados de la ergoespirometría fueron inconsistentes. En un análisis posterior se demostró como conforme mejoraba la experiencia en ergoespirometría y se tenían en cuenta parámetros antropométricos la correlación entre ambas pruebas mejoraba (70, 71). La complejidad en su interpretación, la necesidad de realizar un análisis centralizado y una validación de los centros participantes son las razones por las que, el P6MM es el único método aprobado por la FDA para la valoración de la CF y el “*end point*” primario para la valoración de la capacidad de esfuerzo en los ensayos clínicos en HAP que tiene como objetivo medir el impacto sobre la tolerancia al esfuerzo (56).

### *Parámetros ergoespirométricos*

Durante el ejercicio físico se produce un gran incremento de la tasa metabólica de los músculos, que precisan un importante aumento del aporte de O<sub>2</sub>. Al mismo tiempo, la elevada cantidad de CO<sub>2</sub> producido ha de eliminarse para evitar acidosis tisular. Para satisfacer este aumento de intercambio gaseoso generado en la célula muscular, es necesario un estrecho acoplamiento de los pulmones, circulación pulmonar, corazón y circulación sistémica. Este engranaje debe ajustarse perfectamente a la demanda metabólica para mantener el aporte de O<sub>2</sub>, la eliminación de CO<sub>2</sub> y la homeostasis de los gases en sangre arterial (71). La ergoespirometría estudia la fisiología de los sistemas respiratorio y cardiovascular de forma simultánea y en condiciones de estrés físico, con el fin de cuantificar su potencial capacidad funcional y su respuesta al ejercicio, máximo y submáximo. Valora con exactitud la carga de esfuerzo realizada, el comportamiento del sistema cardiovascular y extrae parámetros a través de la medida de las fracciones de O<sub>2</sub> y CO<sub>2</sub> del aire espirado (72-75).

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<sub>2</sub>. Ello provoca una caída del VO<sub>2</sub> pico, del pulso de O<sub>2</sub>.

La determinación de la capacidad aeróbica y la eficiencia ventilatoria en la cicloergoespirometría, un consumo pico de oxígeno (VO<sub>2</sub> pico) <12 ml/kg/min, unos equivalentes de CO<sub>2</sub> por encima de 45 o una tensión arterial sistólica máxima inferior a los 120 mmHg serían datos de mal pronóstico.

## **4. TRATAMIENTO**

Aunque la investigación es constante aún no existe un tratamiento curativo para esta enfermedad. Los avances en el conocimiento de la biopatología a nivel celular y molecular han permitido definir más el tratamiento de la HAP, que se basa en: medidas generales, tratamiento médico convencional y tratamiento específico con el objetivo de mejorar los síntomas y aumentar la supervivencia.

### **4.1. MEDIDAS GENERALES**

Las medidas generales van encaminadas a disminuir el impacto letal de algunas circunstancias y agentes externos en estos pacientes.

Se recomienda la realización de actividad física, evitando aquellos esfuerzos que les provoquen disnea severa, dolor o mareos, pero manteniéndose activos dentro de sus posibilidades a través de programas de rehabilitación dirigidos, el apoyo psicosocial a través de grupos de apoyo, asociaciones de enfermos o la evaluación y seguimiento por psiquiatra y/o psicólogo y vacunaciones periódicas frente a la gripe y el neumococo, ya que ésta supone una causa importante de muerte en los pacientes con HAP. También se recomienda evitar la gestación y la utilización de un método anticonceptivo eficaz en las pacientes en edad fértil (1).

### **4.2. TRATAMIENTO CONVENCIONAL**

La oxigenoterapia en los pacientes que presenten insuficiencia respiratoria en condiciones basales para mantener  $PaO_2 > 60$  mmHg y en los que presentan desaturación arterial con ejercicios habituales o durante el sueño.

Los diuréticos están indicados en pacientes con signos y síntomas de insuficiencia cardíaca derecha porque reducen la precarga ventricular derecha y mejoran drásticamente.

Se utiliza la terapia anticoagulante oral como prevención primaria de los factores de riesgo como: tromboembolismo venoso, insuficiencia cardíaca, sedentarismo y la presencia de un estado protombótico. Se debe mantener un INR de 1.5 a 2.5 en la HAPI, la HAPH y la HP asociada a anorexinógenos.

### **4.3. TRATAMIENTO ESPECÍFICO**

#### ***PRUEBA AGUDA DE VASORREACTIVIDAD***

Previo a iniciar cualquier tipo de tratamiento específico es obligatorio un estudio de vasorreactividad aguda del lecho vascular pulmonar con fármacos vasodilatadores específicos, ya que aquellos pacientes con una respuesta positiva, es decir aquellos en los que se observa una descenso de la PAPm en más de 10mmHg, quedando por debajo de 40mmHg, sin que se produzca al mismo tiempo una caída del GC o de la presión arterial sistólica sistémica por debajo de 85mmHg, se beneficiarían del tratamiento con calcio - antagonistas, los más empleados el diltiazem, nifedipino y amlodipino, considerándose una respuesta mantenida positiva si el paciente se mantiene, a los pocos meses de inicio del tratamiento en clase funcional I-II de la OMS, con parámetros hemodinámicos y del VD normales o próximos a la normalidad.

En los no respondedores en la prueba aguda de vasodilatacion el tratamiento está basado en el uso de vasodilatadores pulmonares específicos.

A medida que se avanza en el conocimiento de la enfermedad se modifican las terapias. En el momento actual, se dispone de tratamientos dirigidos frente a las tres principales vías patogénicas: la vía de la endotelina – 1 (ET -

1) a través de los receptores ET – A y ET – B, la vía del óxido nítrico (ON) mediado por el guanosínmonofosfato cíclico (GMPC) y la vía de las prostaglandinas mediado por el adenosínmonofosfato cíclico (AMPc) (figura 8).

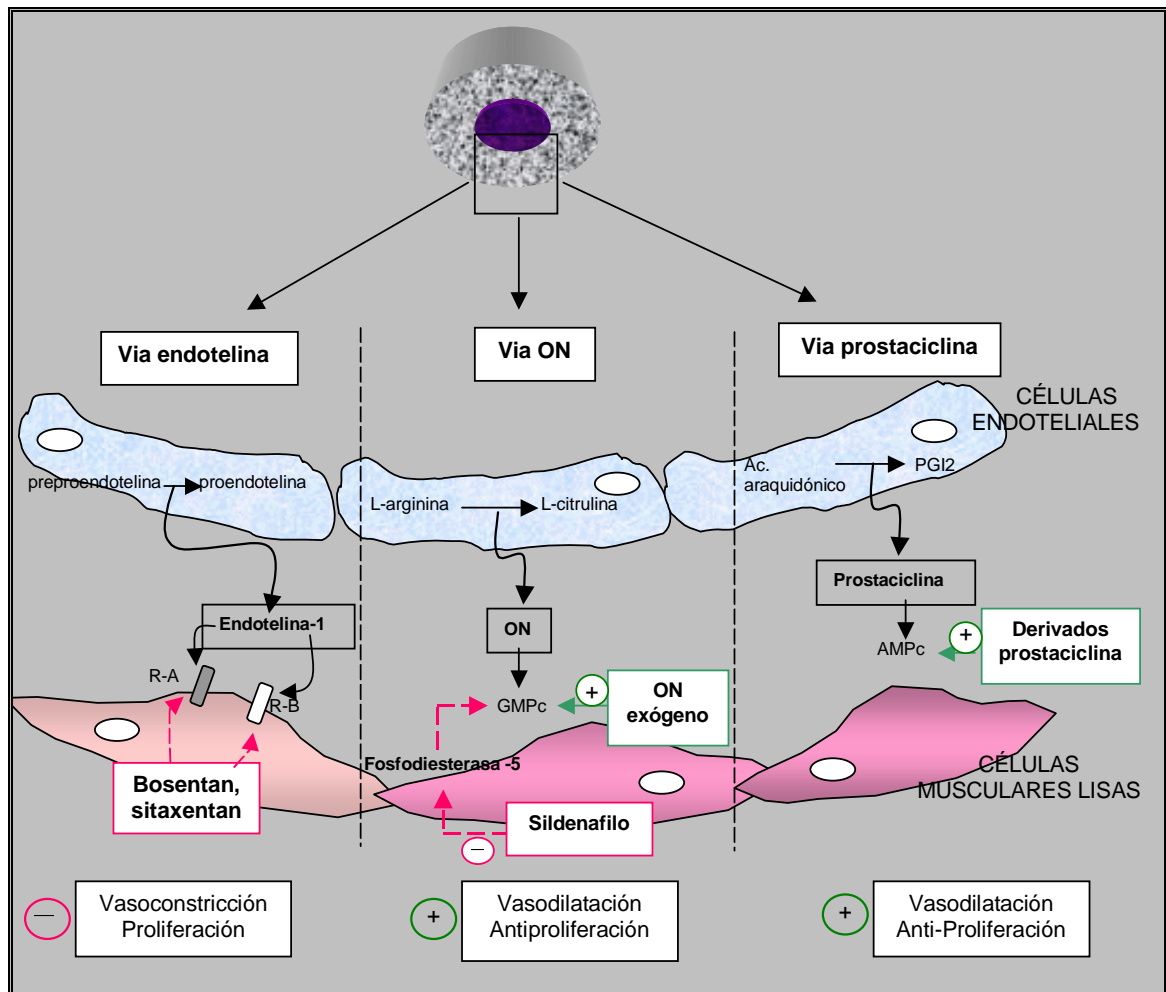


Figura 8: *Vías objetivo de tratamiento en la HAP.* ON: óxido nítrico. PGI-2: prostaciclina. R-A/R-B: receptores tipo A y B. Modificado de Humbert et al (76).

## **A. VÍA DE LA ENDOTELINA: *Antagonistas de los receptores de endotelina (ARE).***

**a. Bosentán** es un antagonista de los receptores de la endotelina A y B se administra por vía oral. Está indicado en pacientes con HAP en CF II y III. Mejora la capacidad de ejercicio, el perfil hemodinámico y las variables ecocardiográficas en pacientes con HAPI, HAP asociada a ETC, VIH, niños, CC en situación de Eisenmenger, HAP tromboembólica y portopulmonar (77-83). En los pacientes con HAPI se ha observado un impacto favorable en su supervivencia (84). Los niveles estables se alcanzan en sangre tras 4-5 días de tratamiento. Puede producir un incremento asintomático y reversible de hasta 3 veces el valor normal de las transaminasas en el 11% de los pacientes, tanto en fases precoces como tardías del tratamiento. Por este motivo se debe monitorizar el perfil hepático antes de iniciar el tratamiento y después de forma mensual. Está contraindicado en el embarazo. Dado que los anticonceptivos orales son parcialmente metabolizados por el citocromo P450, el bosentán puede disminuir su eficacia siendo aconsejable utilizar métodos anticonceptivos alternativos. Se ha observado el desarrollo de anemia, en un número reducido de pacientes, reversible y de origen desconocido (no hay toxicidad medular ni hemólisis). Otros efectos son los edemas en miembros inferiores, cefaleas y sofocos. En los varones puede causar atrofia testicular e infertilidad como efecto de clase. Los fármacos que interaccionan con bosentán: antidiabéticos orales del grupo glibenclamida y la ciclosporina A, por lo que no deben administrarse conjuntamente (85).

**b. Ambrisentan** es un ARE de tipo no sulfonamida, perteneciente a la clase ácido propanoico, que es selectivo para el receptor de endotelina A. Se administra por vía oral en pacientes con CF II y III. El ambrisentan se ha evaluado en un estudio piloto (86) y en dos extensos ECDA (ARIES 1 y 2), que han demostrado eficacia sobre los síntomas, la capacidad de ejercicio, la hemodinámica y el tiempo de empeoramiento clínico de pacientes con HAPI y HAP asociada a ETC e infección por el VIH (87). La actual dosis aprobada es de 5 mg una vez al día, que puede aumentarse hasta 10 mg al día cuando el fármaco es tolerado en la dosis inicial. La incidencia de pruebas de función hepática anómalas varía desde el 0.8 al 3%. Los pacientes tratados con ambrisentan precisan una valoración mensual de la prueba de función hepática. El uso de ambrisentan causa un aumento en la incidencia de edema periférico.

**c. Macicentan** es un antagonista dual de los receptores de la endotelina A y B se administra por vía oral. Es el primer ARE que en un estudio a largo plazo y con un número importante de pacientes ha mostrado disminuir la morbilidad y mortalidad combinadas en el objetivo principal con respecto a placebo, (88). Es activo también en pacientes con tratamiento de base (mas del 60% de pacientes en tto previo con iPDE5) e independiente de la clase funcional. Disminuye la mortalidad y el ingreso hospitalario de forma combinada por HAP. La dosis empleada es de 10 mg dia oral en una sola dosis. Tiene un perfil de seguridad muy parecido al ambrisentan y presenta los mismos efectos adversos comunes a otro AREs como edemas periféricos, congestión nasal, algunos casos de anemia.

**B. VÍA DEL ÓXIDO NÍTRICO: *inhibidores de fosfodiesterasa-5 (IPDE-5) y estimuladores de la guanilato ciclasa soluble (GCs).***

**a). Sildenafil:** IPDE-5 se administra por vía oral en pacientes de CF II y III. El citrato de sildenafil es un potente inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa-5, incrementando los niveles de GMPc que es el segundo mensajero a través del que actúa el óxido nítrico (ON), potente vasodilatador e inhibidor de la proliferación celular. Ha demostrado mejorar la capacidad de ejercicio y el perfil hemodinámico en pacientes con HAPI, HAP asociada a ETC o CC (89, 90).

Ha sido aprobado por la FDA y la EMA a dosis de 20 mg/8 horas. Los efectos adversos más frecuentes son diarrea, dispepsia y enrojecimiento, que se presentan en las 4 primeras semanas de tratamiento y son de ligera-moderada intensidad. Interacciona con algunos fármacos antirretrovirales y no debe administrarse conjuntamente con nitratos por riesgo de hipotensión grave. Requiere ajuste de dosis.

**b). Tadalafil** es un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa tipo 5 que se administra por vía oral una vez al día en pacientes de CF II y III. En la actualidad está aprobado para los tratamientos de la disfunción eréctil. El estudio PHIRST- 1 realizado en 406 pacientes con HAP (aproximadamente, el 50% en terapia anterior con bosentán), tratados con 5, 10, 20 o 40 mg de tadalafil una vez al día, dio resultados favorables en la capacidad de ejercicio, los síntomas, las hemodinámicas y el tiempo de empeoramiento clínico en la dosis más elevada (12). Se ha demostrado la durabilidad del efecto. El perfil de efectos secundarios es similar al del sildenafil.

**c). Riociguat** es un estimulador de la guanilato ciclasa soluble (GCs) de administración oral. Aumenta los niveles de óxido nítrico lo que produce un efecto vasodilatador al elevar los niveles de GMP cíclico. Ha demostrado ser eficaz y bien tolerado. Además posee un efecto antitrombótico y antifibrosis. Se debe evitar asociar a iPDE5 por interacción medicamentosa que puede provocar hipotensión arterial sistémica y otros efectos adversos. Es eficaz también asociado a AREs y prostanoïdes. Está aprobada su utilización en HAP grupo 1 y HPTEC no quirúrgica o persistente tras la endarterectomía (91-93).

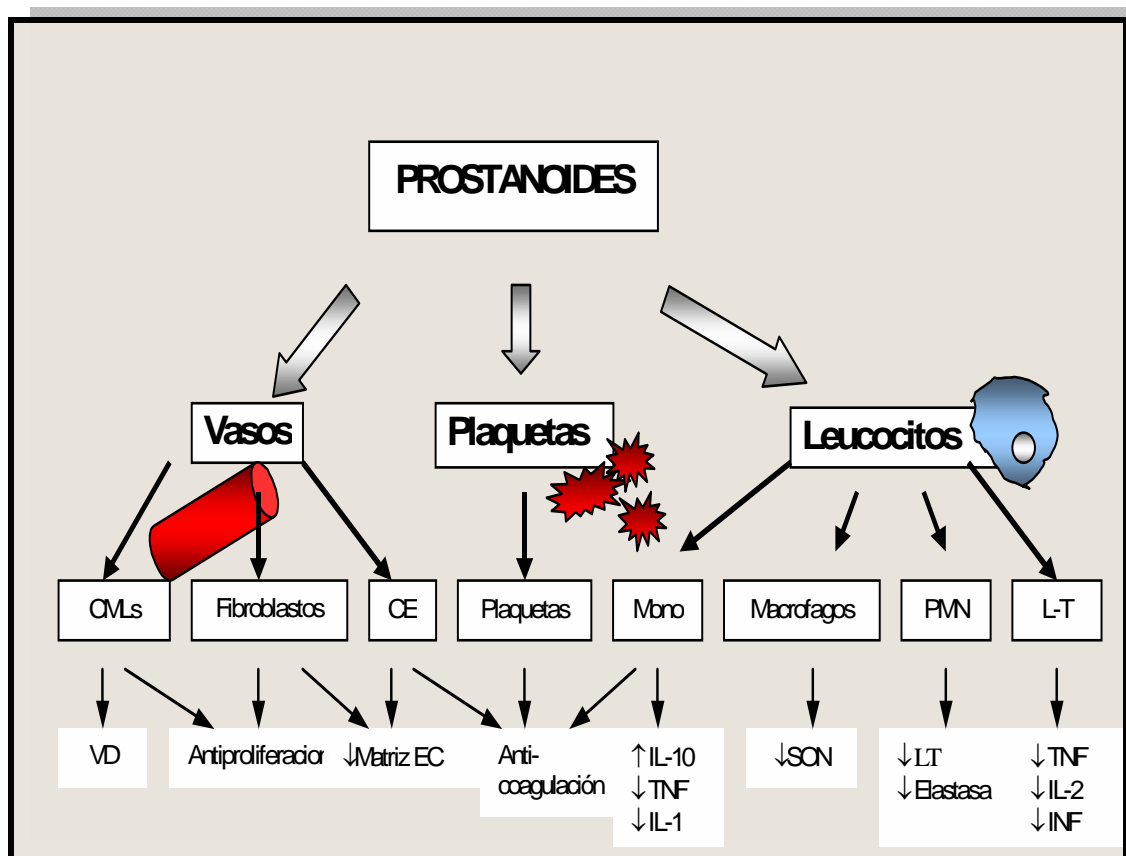
### **C. VÍA DE LAS PROSTACICLINAS: *Prostanoïdes.***

La prostaciclina y sus análogos son potentes vasodilatadores y sin embargo, su efecto beneficioso a largo plazo parece depender de otros mecanismos diferentes (antiinflamatorio, antitrombótico y antiproliferativo), justifica que pacientes con ausencia de respuesta aguda vasodilatadora presenten efecto beneficioso a largo plazo.

La prostaciclina, descubierta en 1976, es una sustancia producida principalmente por las células endoteliales e induce a una potente vasodilatación de todos los lechos vasculares. Este compuesto es el inhibidor endógeno más potente de la agregación plaquetaria y también parece tener actividades citoprotectoras y antiproliferativas (94). La mala regulación de las vías metabólicas de la prostaciclina se ha demostrado en pacientes con HAP según la evaluación de reducción de la expresión de la prostaciclina sintasa en las arterias pulmonares y de la prostaciclina metabolitos urinarios (94). El uso clínico de la prostaciclina en pacientes con HAP se ha ampliado con análogos estables que poseen diferentes

propiedades farmacocinéticas pero comparten efectos farmacodinámicos cualitativamente similares.

Los efectos terapéuticos son: 1) relajar las células musculares lisas, 2) prevenir o revertir los cambios estructurales en la pared del vaso (efecto antiremodelado), 3) inhibir la trombosis intravascular por su efecto antiagregante plaquetario, 4) suprimir la inflamación perivascular (96). La figura 9 refleja el mecanismo de acción de los prostanoideos a nivel celular.



**Figura 9. Mecanismo de acción de los prostanoideos a nivel celular.** CMLs: células musculares lisas; CE: células endoteliales; Mono: monocitos; PMN: polimorfonucleares; L-T: linfocitos T; VD: vasodilatación; EC: extracelular; IL: interleuquina; TNF: factor de necrosis tumoral; SON: sintetasa de óxido nítrico; LT: leucotrienos.

### **a). Epoprostenol**

El epoprostenol (prostaciclina sintética) tiene una vida media corta (3-5 minutos) y es estable a temperatura ambiente sólo 8 horas; requiere refrigeración y la administración es por vía intravenosa continua mediante una bomba de infusión y un catéter tunelizado permanente. La eficacia de la administración i.v. continua de epoprostenol ha sido probada en ensayos no cegados aleatorios controlados en pacientes con OMS-CF III y IV HAP idiopática (97, 98) y en aquellos con HAP asociada a cardiopatías congénitas, VIH, hipertensión portal y esclerodermia (99). El epoprostenol mejora los síntomas, la capacidad de ejercicio y la hemodinámica y es el único tratamiento demostrado en reducir la mortalidad en un estudio controlado.

El tratamiento con epoprostenol se inicia a una dosis de 2 ng / kg / min y se aumenta progresivamente hasta alcanzar una dosis adecuada, limitada por los efectos secundarios (enrojecimiento, dolor de cabeza, diarrea, dolor de piernas). La dosis óptima varía entre pacientes y va entre 20 y 40 ng / kg / min. (100).

Los acontecimientos adversos graves relacionados con el sistema de administración incluyen el mal funcionamiento de la bomba, la infección local en el sitio de la inyección, la obstrucción del catéter y la sepsis. Recientemente se han propuesto directrices para la prevención de las infecciones venosas del torrente sanguíneo (catéter central) (101). La interrupción brusca de la infusión de epoprostenol se debe evitar, en algunos pacientes, esto puede llevar a un deterioro sintomático e incluso la muerte.

Es el tratamiento de primera elección para pacientes con HAP en CF IV. Epoprostenol está aprobado por la FDA y en muchos países de Europa. Una formulación termoestable de epoprostenol también está

aprobado por la FDA y en muchos países europeos y no requiere por lo general de enfriamiento para mantener la estabilidad más allá de 12 horas (102).

### **b). Treprostinil**

El treprostinil es un análogo de la tricíclico bencidina de epoprostenol, con la suficiente estabilidad química para administrarse a temperatura ambiente. Estas características permiten la administración del compuesto tanto por vía intravenosa, como por vía subcutánea.

Los efectos del treprostinil en la HAP se evaluaron en un estudio multicéntrico controlado que mostró mejoría en la capacidad de ejercicio, la hemodinámica y de la sintomatología (103). La mejoría más importante de tolerancia al ejercicio se observó en pacientes que estaban más comprometidos al inicio del estudio y en sujetos que podían tolerar la dosis en el cuartil superior ( $> 13,8$  ng / kg / min). El dolor en el sitio de infusión fué el efecto adverso más común de treprostinil, que conduce a la interrupción del tratamiento en el 8% de los casos con fármaco activo y limitar el aumento de la dosis en una proporción adicional de los pacientes (103).

La administración i.v. de treprostinil en pacientes con HAP, también se ha probado en estudio controlado, pero la inclusión en este ensayo fué cerrado después de 45 pacientes (36%) de los 126 previstos, habían sido asignados al azar por causa de consideraciones de seguridad (104). Los datos generados a partir de 31 (25%) supervivientes después de la fase de aleatorización (23 de activo y placebo 8) no se consideraron fiables. La dosis de administración i.v. treprostinil es de entre dos a tres veces mayor que la dosis de iv epoprostenol (105, 106).

El treprostinil está indicado en el tratamiento de la HAP para disminuir los síntomas asociados con el ejercicio y para pacientes que requieren transición de epoprostenol, para reducir la tasa de deterioro clínico. Al igual que el epoprostenol, el treprostinil produce una vasodilatación del lecho vascular arterial pulmonar y sistémico e inhibe la agregación plaquetaria. Sin embargo, a diferencia de epoprostenol, treprostinil tiene una vida media de eliminación más larga, de aproximadamente 4 horas, lo que confiere al paciente una mayor seguridad en caso de una posible interrupción en el suministro si se compara con epoprostenol.

En un estudio controlado con placebo de 12 semanas se evaluó la eficacia y seguridad de treprostinil i.v. comparado con placebo en 44 pacientes con HAP idiopática o familiar en clase III de la OMS (104). El estudio mostró que treprostinil mejoraba los resultados de la P6MM, de la clase funcional del paciente y del índice de disnea. Sin embargo, la incidencia de infecciones a través de catéter venoso central no fue despreciable. Se notificó una tasa de bacteriemia por gérmenes gram negativos superiores con el tratamiento i.v. con treprostinil que con el tratamiento i.v. con epoprostenol (107). Los efectos secundarios más comunes del tratamiento i.v. con treprostinil incluyen náuseas, diarrea, dolor en mandíbula y edemas en los pies, tobillos y piernas (104).

**Dosificación (administración subcutánea)** La administración subcutánea de treprostinil se hace mediante una bomba de micro-infusión y de un pequeño catéter subcutáneo (figuras 10 y 11).



**Figura 10. Material: bomba de micro-infusión y catéter.**



**Figura 11. Cateter.**

La velocidad de infusión se inicia a 1.25 ng/kg/min, según consta en la ficha técnica de treprostnil s.c. Si no se tolera esta dosis inicial por los efectos sistémicos, se reducirá la velocidad de infusión a 0.625 ng/kg/min (108).

La velocidad de infusión se aumentará en incrementos de 1.25 ng/kg/min por semana durante las primeras 4 semanas de tratamiento

y, seguidamente, 2.5 ng/kg/min por semana durante el resto de la infusión, según la respuesta clínica. La dosis puede ajustarse con mayor frecuencia si se tolera. El objetivo de los ajustes posológicos crónicos es establecer una dosis con la que mejoren los síntomas de la HP, al tiempo que se minimizan los efectos farmacológicos excesivos de treprostínil (cefalea, náuseas, vómitos, nerviosismo, ansiedad y dolor o reacción en el punto de infusión) (108).

En la práctica clínica, la dosis óptima, el escalado y ajuste de la dosis difieren de lo establecido en la ficha técnica del producto. Normalmente se inicia la administración de un prostanoide en una dosis inicial baja y se titula gradualmente para lograr reducciones de los signos y síntomas de la enfermedad manteniendo un perfil de tolerabilidad aceptable. La dosis óptima varía entre pacientes, pero suele estar entre 20 y 80 ng / kg / min.

En la práctica clínica se ha evidenciado que el dolor en el sitio de la infusión no parece estar relacionado con la dosis.

Es más, un escalado algo más rápido que el sugerido en los estudios pivotaes y en la ficha técnica permite conseguir dosis óptimas superiores con mayor rapidez obteniendo una mejoría del paciente más temprana (109-112).

Un estudio controlado con treprostínil inhalado en pacientes con HAP con tratamiento de base con bosentan y/o sildenafil, mostró mejoras en la P6MM en 20 m y 12 m en el pico y en el valle tras la administración del fármaco y en los niveles de NT-proBNP y los cuestionarios de calidad de vida (113).

Treprostínil oral se ha evaluado en dos ensayos controlados en pacientes con HAP en el tratamiento de base con bosentan y / o

sildenafil y en ambos ensayos, la variable principal de P6MM no alcanzó significación estadística (114,115). Otro estudio adicional en la HAP los pacientes mostraron una mejoría en la P6MM en 26 m en el pico y 17 m en el valle de la concentración de fármaco (116). El treprostínil subcutáneo está aprobado por EMA y la FDA. Treprostínil por vía intravenosa es aprobado por la EMA y la FDA en los pacientes con HAP que no pueden tolerar la administración subcutánea (basado en la bioequivalencia). La vía inhalada y treprostínil por vía oral están aprobados sólo por la FDA.

### **c). Iloprost**

El iloprost es un análogo de la prostaciclina químicamente estable disponible para vía iv. y aerosol. El Iloprost inhalado se ha evaluado en un estudio controlado en el que las inhalaciones diarias son (seis a nueve veces, 2.5-5 mcg / inhalación, la mediana de 30 mcg al día) se compararon con inhalación placebo en pacientes con HAP y la HPTEC (117). El estudio mostró un aumento en la capacidad de ejercicio y la mejoría de los síntomas, RVP y eventos clínicos en pacientes participantes. Un estudio en terapia combinada, con 60 pacientes ya tratados con bosentán mostró un aumento en la capacidad al ejercicio ( $p < 0.051$ ) en los sujetos asignados al azar a iloprost inhalado en comparación con el placebo (118). En general, el iloprost inhalado fue bien tolerado, siendo los efectos secundarios más frecuentes el enrojecimiento y dolor en la mandíbula.

Por vía intravenosa continua la administración de iloprost parece ser tan eficaz como epoprostenol en una pequeña serie de pacientes con HAP y la HPTEC (119). El iloprost inhalado se aprobó la EMA y la FDA. La formulación i.v. está aprobada para HAP en Nueva Zelanda.

Se desarrolló para proporcionar los efectos beneficiosos de la terapia de prostaciclina parenteral, pero sin los efectos secundarios de la terapia parenteral (riesgo de infección y dolor o reacción local en el sitio de infusión). Iloprost inhalado se evaluó en 203 pacientes con HTP (HTP idiopática, asociada a esclerodermia y asociada a fármacos supresores del apetito) en clase funcional de la NYHA III o IV. Los resultados mostraron mejoría de la prueba de la marcha de 6 min (36.4 m), de parámetros hemodinámicos, de la clase funcional NYHA, de la disnea y de la calidad de vida del paciente (16). En otro estudio prospectivo de 76 pacientes con HAP idiopática se mostró que solo unos pocos pacientes podían estabilizarse con iloprost inhalado en monoterapia (120).

Otros estudios informaron resultados más positivos. En un estudio de 2 años de seguimiento, que incluyó a 63 pacientes con HTP, se sugirió un beneficio clínico a largo plazo, en términos de capacidad para el esfuerzo y aumento en la supervivencia observada (121). Los eventos adversos comunes de iloprost inhalado incluyen enrojecimiento, aumento de tos, dolor de cabeza, trismus, insomnio, náuseas, hipotensión, vómitos, aumento de las cifras de fosfatasa alcalina y de gamma-glutamil transferasa, síndrome seudogripal, dolor de espalda, palpitaciones, síncope, calambres musculares, hemoptisis y neumonía. Iloprost tiene una vida media corta y requiere de 6 a 9 sesiones diarias de inhalación, y la frecuencia de sesiones necesarias hace que la adherencia sea un desafío, pues puede interferir en las tareas diarias.

#### **d). Beraprost**

Beraprost es el primer análogo de la prostaciclina químicamente estable y activo por vía oral. Un estudio controlado, realizado con este

compuesto en Europa (122) y un segundo en los EE.UU (123), han demostrado una mejora en la capacidad de ejercicio, que persiste hasta 3-6 meses. No hubo mejoría hemodinámica o beneficios de resultado a largo plazo, por probable desarrollo de taquifilaxia. Los eventos adversos más frecuentes fueron dolor de cabeza, enrojecimiento, dolor de mandíbula y diarrea. Beraprost está aprobado para la HAP en Japón y Corea del Sur.

#### **e). Selexipag**

El receptor IP es uno de los 5 tipos de receptores de prostaciclina, que al ser activado induce vasodilatación e inhibe la proliferación de las células musculares lisas vasculares. Selexipag es el análogo de prostaciclina con más afinidad por estos receptores IP.

El estudio Grifon (Prostacyclin [PGI<sub>2</sub>] Receptor agonist In Pulmonary arterial Hipertensión) es un estudio aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, placebo-controlado, para evaluar la eficacia y seguridad a largo plazo de selexipag oral en pacientes con HTP. GRIPHON fue el estudio más importante en pacientes realizado en esta población, involucró a 181 centros de 39 países de alrededor del mundo (1.156 pacientes) (124).

En junio de 2014, se informó de los resultados del estudio; hubo una reducción del riesgo de morbimortalidad en un 40% ( $p < 0001$ ). La eficacia fue consistente en todos los grupos observados (edad, sexo, clase funcional, etiología, así como terapia basal). Los pacientes fueron tratados durante 4.3 años y la tolerabilidad fue consistente, como con las otras terapias con prostaciclina.

La medicación está disponible en Estados Unidos y en Europa, y en la actualidad se encuentra en trámites de autorización por los entes regulatorios de diferentes países.

El selexipag se inicia con dosis de 200  $\mu\text{g}/12$  h, aumentando y valorando la tolerabilidad hasta los 1.600  $\mu\text{g}/\text{día}$ . Los efectos colaterales más frecuentes son dolor de cabeza, diarrea, náuseas, vómitos, dolores articulares y de extremidades, así como mialgias, que llevaron a la discontinuación en un 14% de los pacientes con fármaco activo por eventos adversos, frente a un 7% del grupo placebo (125).

En la Tabla 6 se muestra un resumen de los fármacos disponibles en la actualidad para el tratamiento de la HAP y de sus principales efectos terapéuticos.

<b>FÁRMACO</b>	<b>ESTUDIO</b>	<b>EFECTOS</b>
<b>Epoprostenol intravenoso</b>	Rubin et al	↑ T6M
	Barst et al	↓ NYHA
<b>Treprostinil subcutáneo</b>	Badesch et al	↓ PAPm y RVAP
	Simmoneau et al	↑ T6M
	Lang I et al	↓ NYHA
	Barst et al	↓ PAPm y RVAP
	Benza et al	↑ IC
<b>Iloprost inhalado</b>	AIR	↑ Supervivencia
		↑ T6M
<b>Bosentan</b>	BREATHE 1 EARLY	↓ NYHA
		↓ PAPm y RVAP
		↑ Tiempo hasta el evento
		↑ T6M
<b>Ambrisentan</b>	ARIES	↓ NYHA
		↓ BNP
<b>Sildenafil</b>	SUPER 1,2	↑ T6M

		↓ NYHA
		↓ PAPm
<b>Tadalafilo</b>	Galie et al	↑ T6M
		↑ Tiempo hasta el evento
		↓ % de eventos
		↑ T6M
<b>Riociguat</b>	PATENT	↓ NYHA
		↓ RVAP
		↓ BNP
		↑ Tiempo hasta el evento
		↑ T6M
<b>Macitentan</b>	SERAPHIN	↓ NYHA
		↑ Tiempo hasta el evento, mortalidad o morbilidad
		↑ T6M
<b>Selexipag</b>	GRIPHON	↓ NYHA
		↑ Tiempo hasta el evento, mortalidad o morbilidad.

**Tabla 6. Fármacos vasodilatadores pulmonares empleados en el tratamiento de la HAP.**

#### **4.4. ALGORITMO DE TRATAMIENTO PARA LA HAP EN PACIENTES CON VASOREACTIVIDAD NEGATIVA**

La elección del tratamiento inicial está estratificada acorde con la clase funcional de la OMS y el pronóstico de la enfermedad:

-En pacientes en CF II OMS y de riesgo bajo, el tratamiento inicial será en monoterapia con fármacos por vía oral (ARE, IPDE-5, riociguat) o tratamiento combinado desde el inicio.

-En pacientes en CF III y de riesgo medio el tratamiento inicial será en monoterapia con fármacos por vía oral (ARE, IPDE5 riociguat) o tratamiento combinado desde el inicio.

-En pacientes en CF III avanzada o clase IV OMS y de riesgo alto, el tratamiento inicial será con prostanoides parenterales: eprostenol i.v. o treprostinil subcutáneo, y en casos de alto riesgo se valora tratamiento combinado de inicio (prostanoides parenteral y fármaco vía oral).

La valoración de la respuesta clínica está basada en la evaluación de diferentes parámetros clínicos, de tolerancia al esfuerzo, analíticos, ecocardiográficos y hemodinámicos. Si la respuesta clínica no es la adecuada hay que valorar la terapia combinada con dos fármacos y sino con triple terapia.

La septostomía auricular con balón consiste en la creación de un cortocircuito derecha-izquierda para descomprimir las cámaras cardíacas derechas, disminuir la precarga y aumentar el gasto cardíaco. Está contraindicada en pacientes con presión en AD>20mmHg o con insuficiencia respiratoria grave (SatO<sub>2</sub><80%). Está indicada en pacientes en

CF IV OMS con insuficiencia cardíaca derecha y tratamiento combinado .Es una opción como puente al trasplante. Galie N. 2015 guías ESC/ERS (28).

El trasplante pulmonar está indicado en los pacientes en los que a pesar de tratamiento farmacológico combinado la respuesta clínica es inadecuada. El trasplante suele ser bipulmonar y en casos muy seleccionados el cardiopulmonar.

Este esquema de tratamiento universal, se muestra en la figura 12.

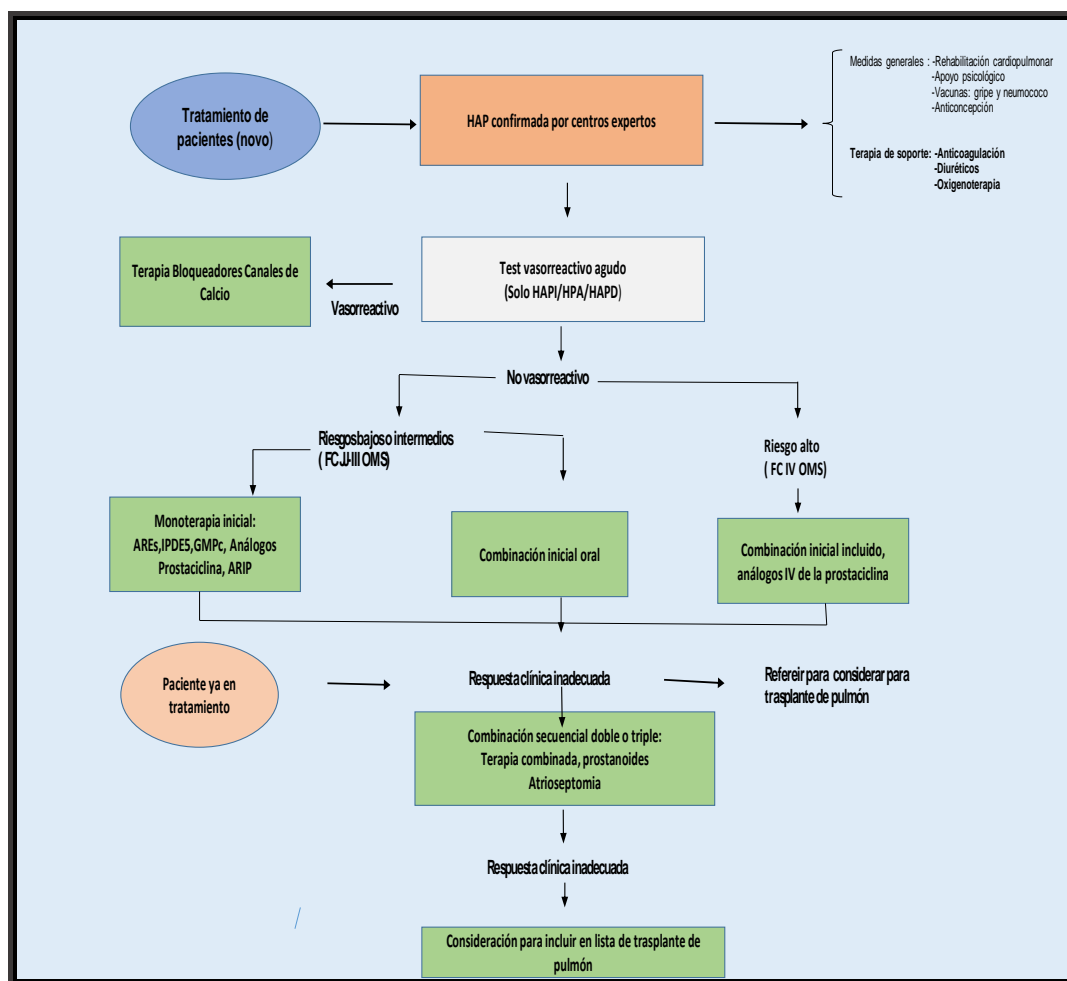


Figura 12. AREs; Antagonistas de los receptores de la endotelina, IPDE5; Inhibidores de la fosfodiesterasa 5, GMPC; Estimulador de la guanilatociclasa soluble, RAIP; Agonista de los receptores IP.

### ***Respuesta clínica inadecuada***

Una vez comenzado el tratamiento es importante la reevaluación pronóstica y de respuesta a los fármacos a los 3-4 meses de iniciado el tratamiento, considerándose una respuesta inadecuada la presencia de una clase funcional III – IV de la OMS, valores elevados del NTproBNP, variables ecocardiográficas como la presencia de derrame pericárdico o dilatación importante de la AD y variables hemodinámicas como el IC, la Sat venosa de O<sub>2</sub> en la arteria pulmonar y la presión en el aurícula derecha. Si la respuesta es inadecuada y siempre teniendo en cuenta la edad del paciente y el resto de comorbilidades, se considerarán tratamientos adicionales, como progresar en el tratamiento farmacológico, terapia combinada oral, inicio de prostanoïdes, realización de una atrioseptostomía auricular y/o valoración e inclusión en un programa de trasplante pulmonar o cardiopulmonar (Figura 12).

### **4.5. EVOLUCIÓN DE LOS OBJETIVOS EN LOS ENSAYOS FARMACOLÓGICOS PARA HAP**

Debido a la necesidad imperiosa de encontrar y aprobar fármacos para su uso en HAP, una enfermedad que mostraba un deterioro clínico rápidamente progresivo y una mortalidad muy elevada, los primeros ensayos clínicos emplearon objetivos principales a corto plazo como era la mejoría clínica, en términos de clase funcional de la OMS, metros caminados en la P6MM y/o calidad de vida, y mejoría hemodinámica, descenso en la PAPm y en las RVAP, con el paso del tiempo se pudo observar el impacto que estos tratamientos tenían en la mortalidad, según los distintos registros nacionales, aunque ésta sigue siendo una cifra alta, sobre todo, si tenemos en cuenta la edad habitual de debut de la enfermedad, entre los 14 y los 65 años. En los estudios más recientes, en relación a nuevos fármacos o terapias combinadas,

se han empleado objetivos de mayor peso como la incidencia y/o el tiempo hasta el empeoramiento clínico en términos de mortalidad y/o morbilidad.

El tratamiento inicial que se empleará dependerá fundamentalmente de la situación clínica y el pronóstico de nuestro paciente, así, aquellos que se encuentren en clase funcional II de la OMS deberán tratarse en un principio con medicación oral, la elección de uno u otro dependerá del médico responsable, del resto de comorbilidades, las posibles interacciones farmacológicas y la tolerabilidad del paciente, aquellos que se encuentren en clase funcional III podrán recibir cualquiera de los tratamientos expuestos, AREs, IPDE5 o incluso prostanoides, mientras que en los pacientes que se encuentren en clase funcional IV de la NYHA no se recomienda el uso de fármacos orales sino prostanoides de inicio.

## **IV ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO**



Valorar si el tratamiento con treprostinil subcutáneo como primera línea de tratamiento, mejora la tolerancia al ejercicio y la supervivencia en una población de pacientes con HAP Grupo 1 de la clasificación clínica de HP, tratados como primer fármaco de elección

### **Hipótesis de trabajo**

Los ensayos controlados aleatorios en HAP se han traducido en mejores resultados en la evolución clínica; los nuevos fármacos introducidos para el tratamiento mejoran la capacidad de ejercicio, la hemodinámica y retrasan el tiempo hasta la progresión de la enfermedad.

Sin embargo, estos estudios mencionados están sesgados por estrictos criterios de inclusión, subgrupos muy seleccionados de pacientes, y por la corta duración del estudio. Además, la práctica común es comenzar terapias orales por delante de los prostanoídeos que son terapias más potentes y de gran valor terapéutico a pesar del estado de enfermedad avanzada al momento del diagnóstico.

La eficacia a largo plazo de treprostinil subcutáneo (análogo estable de prostaciclina), como primera línea de tratamiento en una cohorte de pacientes con hipertensión arterial pulmonar severa tiene repercusión sobre la clase funcional, la distancia recorrida en 6 minutos, la hemodinámica y la supervivencia.



## **V OBJETIVOS**



## **PRINCIPAL**

Evaluar la mejoría de la tolerancia al ejercicio a largo plazo, mediante la prueba de seis minutos marcha.

## **SECUNDARIOS**

- Mejora en la clase funcional (OMS).
- Mejora en el perfil hemodinámico (cateterismo derecho).
- Impacto en la supervivencia.
- Modificaciones en el perfil bioquímico y estado nutricional.



# **VI PACIENTES Y METODOLOGÍA**



## **1. DISEÑO DEL ESTUDIO**

Se trata de un estudio observacional y retrospectivo en el que se incluyeron a todos los pacientes con HAP, idiopática, heredable o asociada a conectivopatías, a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, cardiopatías congénitas o el síndrome de aceite tóxico, que hayan sido diagnosticados y seguidos en la unidad de hipertensión pulmonar del hospital 12 de Octubre de Madrid, entre Marzo de 1999 y Diciembre del 2012, y que han recibido tratamiento con treprostinil subcutáneo como primera línea de tratamiento. Estos datos pertenecen a un registro prospectivo llevado a cabo en la Unidad Multidisciplinaria de HP del Hospital Universitario 12 de Octubre. En algunos pacientes y durante la evolución se añadió tratamiento oral específico para HAP. Los pacientes fueron evaluados y tratados de acuerdo a las guías de práctica clínica, a los principios enunciados en la declaración de Helsinki y de conducta ética para la investigación con seres humanos y cumpliendo la ley de protección de datos de carácter personal (15/1999). Recibió su aprobación por el Comité Ético de nuestro centro (Anexo 3).

## **2. POBLACIÓN DE ESTUDIO**

Pacientes con hipertensión pulmonar del grupo 1 que iniciaron tratamiento con treprostinil subcutáneo como primer fármaco de elección entre Marzo de 1999 y Diciembre del 2012, en el Hospital 12 de Octubre del Madrid.

### **3. PROTOCOLO DE RECOGIDA DE DATOS**

#### ***VARIABLES INCLUIDAS:***

- Demográficas: Nombre, Apellidos, Fecha de Nacimiento, Peso, Talla, etiología de la hipertensión pulmonar.
- Fecha de inicio del fármaco.
- Clínicas (en el momento de iniciar el tratamiento, a los 6 meses y a 1 año): Clase funcional NYHA, Síncopes, Dolor torácico, metros caminados en el T6M.
- Analítica (en el momento de iniciar el tratamiento, a los 6 meses y al año): Hemoglobina, Creatinina, Sodio, Bilirrubina y albúmina.
- Ecocardiográficos (en el momento de iniciar el tratamiento, a los 6 meses y al año): Diámetro telediastólico de VD, índice de excentricidad, derrame pericárico (0, 1,2 ó 3) en función de la severidad), insuficiencia tricúspide (0, 1,2 ó 3 en función de la severidad).
- Cateterismo derecho (en el momento del iniciar el tratamiento y al año de tratamiento): Presión en aurícula derecha, índice cardiaca, resistencias vasculares arteriolares pulmonares.
- Fecha de éxitus.
- Fecha de trasplante de Pulmón.

#### ***PACIENTES***

Entre Marzo de 1999 y Diciembre del 2012 se han tratado 90 pacientes con HP precapilar con treprostínil subcutáneo (84 Grupo 1, 2 grupo 1' y 4 HPTEC no Quirúrgica). En 47 pacientes el treprostínil fue añadido como segunda línea de tratamiento en pacientes con tratamiento oral específico para

HAP previo. Los 37 pacientes restantes recibieron treprostinil subcutáneo como tratamiento de primera elección y constituyen el material de la presente tesis.

La Figura 13 muestra la disposición de los pacientes.

El treprostinil se administró por vía subcutánea, primero a través de una bomba de infusión MiniMed 407C (Medtronic, Minneapolis, MN), y en la última fase a través de CADD-MS3 (Smith Medical MD Inc, St. Paul, MN).

Treprostinil se empezó a dosis de 1 a 2 ng/kg/min., con incrementos semanales, hasta los 6 meses, intentando obtener una dosis máxima de 30 a 40 ng por kg/min a partir del primer año. Las dosis se aumentaban en base a la sintomatología clínica, a la distancia recorrida y a la clase funcional.

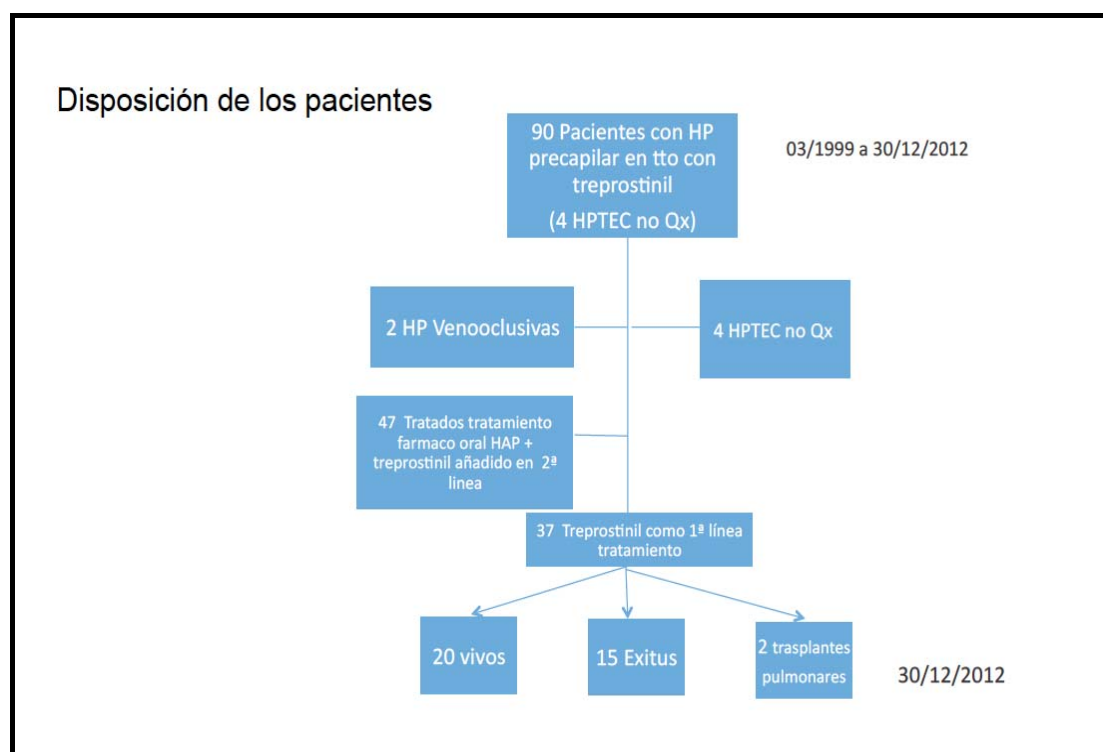


Figura 13. Distribución de los pacientes.

## 4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos de los pacientes del estudio fueron incluidos en una base de datos EXCEL. Los parámetros basales para cada una de las variables eran aquellas obtenidas previas al inicio del tratamiento con treprostínil subcutáneo.

En el análisis descriptivo, el resumen de las variables cualitativas se presentará mediante su distribución de frecuencia absoluta y porcentaje y de las variables cuantitativas mediante sus medidas de tendencia central, media o mediana, acompañadas de las medidas de dispersión, desviación estándar (DE) o rango intercuartílico (RQ), en función de si su distribución es normal o no. Para el análisis comparativo entre los valores basales y los valores en el seguimiento se empleó para las variables cualitativas el test de Wilcoxon y para las variables cuantitativas el test de Mc Nemar. El análisis de supervivencia se realizó mediante el método no paramétrico de Kaplan-Meier y tablas de supervivencia y mediante la función estadística Log Rank se compararon las curvas de tiempo libre de evento en función de si se trataba de un tratamiento de primer línea o un tratamiento adicional. Para la determinación del mejor modelo predicho se empleó el método de exclusión secuencial incluyendo aquellas variables que en el análisis univariante hubieran obtenido un grado de significación  $p < 0,20$ . Para una mejor aplicación de los resultados obtenidos a la práctica clínica diaria las variables que resultaron finalmente predictores se recodificaron de acuerdo al valor de sus medianas.

Todos los análisis estadísticos se realizaron empleando el programa SPSS (v.19) y el nivel de significación considerado fue  $\alpha=0.05$ .

## **VII RESULTADOS**



## 1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-DEMOGRÁFICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

La población del estudio corresponde a pacientes diagnosticados de HAP grupo I pertenecientes a la Unidad Multidisciplinaria de HP del Hospital Universitario 12 de Octubre. Se incluyeron un total de 37 pacientes diagnosticados entre el 19 de Marzo de 1999 y 25 de Marzo de 2008 de HAP tratados con treprostínil subcutáneo como primera línea de tratamiento, dado que en aquella época no existía otra alternativa terapéutica. En 28 pacientes (75.7%) el tratamiento se inició antes del año 2003. Las dosis máximas alcanzadas de treprostínil fueron de 38.2(18) ng/kg/min.

Del total de los pacientes, 17 (45.9%) eran hombres y 20 (54.1%) eran mujeres. La edad media era de 45 (11.6) años.

El tiempo desde el diagnóstico de la enfermedad hasta el inicio de tratamiento con treprostínil fue de 12.4 meses con un rango de 1 día a 16.4 años.

El índice de masa corporal al comienzo del estudio fue de 25.3 (5.6). Dentro de los parámetros bioquímicos analizados destaca un leve aumento de las cifras de bilirrubina total 1.2 (0.9) mg/dl. y de hemoglobina 16.2(2.6) gr/dl.

Las etiología de la HAP correspondía a idiopática 14 casos (37.8%), cardiopatía congénita 9 casos (24.3%), síndrome del aceite tóxico 4 (10.8%), conectivopatías 3 casos (8.1%), hipertensión portopulmonar 3 casos (8.1%), HIV 3 casos (8.1%) y HAP heredable 1 caso (2.7%). Esta distribución de asociaciones se muestra en la Figura 14.

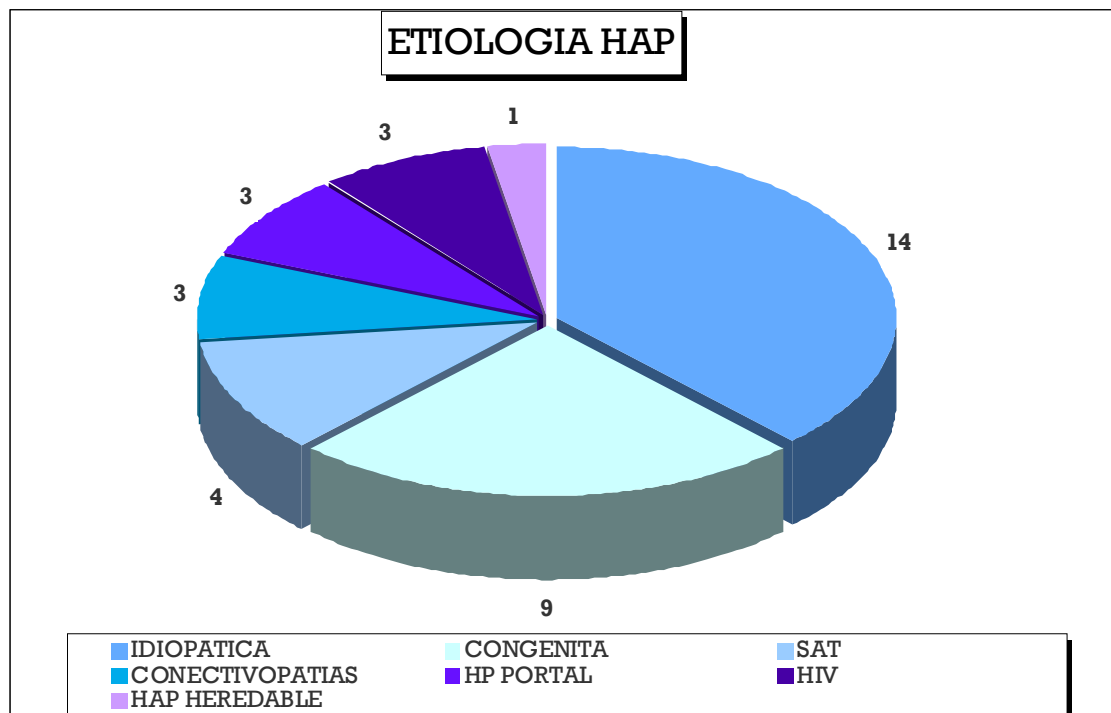


Figura 14. Etiología de la HAP en la muestra del estudio.

## 2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-FUNCIONALES

El conjunto de la población analizada presenta clases funcionales avanzadas, lo que denota la severidad de la HAP. Tan solo 5 pacientes (13.5%) se encontraban en clase funcional I-II de la OMS y los 32 restantes en clase funcional III-IV (86.5%) de la OMS.

## 3. VARIABLES OBTENIDAS EN LA PRUEBA DE 6 MINUTOS MARCHA

La distancia media recorrida en la prueba de 6 minutos marcha, de la población estudiada fue 358.7 (84.3) metros. Los valores de la presión arterial sistémica y de la frecuencia cardiaca basal eran: La tensión arterial sistólica (TAS) basal media: 118 mmHg (rango 90 - 150), la tensión arterial diastólica

(TAD) basal media: 74 mm Hg (rango 47 a 100 mmHg) y la frecuencia cardiaca basal media de 79 lpm. (rango de 55 a 108). La Tabla 7 describe las características basales de los pacientes descritas en los apartados previos.

<b>Variable</b>	<b>Media (DE)</b>	<b>N (%)</b>
<b>Edad</b>	45 (11.6)	
<b>Sexo (mujer)</b>		20 (54.1%)
<b>Clase Funcional (OMS), n=37</b>		
- I-II		5 (13.5%)
- III-IV		32 (86.5%)
<b>Prueba 6 minutos marcha (mts)</b>	358.7 (84.3)	
<b>Indice de masa corporal</b>	25.3(5.6 )	
<b>Dosis max. alcanzada (ng/kg/m)</b>	38.2 (18)	
<b>Inicio treprostinil antes 2003</b>		28 (75.7)
<b>Hemoglobina (g/dL)</b>	16.2 (2.6)	
<b>Creatinina (mg/dL)</b>	0.98 (0.25)	
<b>Sodio (mEq/L)</b>	137 (5.8)	
<b>Bilirrubina (mg/dL)</b>	1.2 (0.9)	
<b>Albúmina(g/dL)</b>	3.9 (0.6)	

**Tabla 7. Características clínico demográficas y analíticas. OMS:**  
Organización Mundial de la Salud.

#### **4. VARIABLES ECOCARDIOGRÁFICAS OBTENIDAS ANTES DEL INICIO DEL TRATAMIENTO**

El diámetros transverso del ventrículo derecho fué de 45.2 (10.3) mm., el índice de excentricidad del ventrículo izquierdo fué de 1.5 (0.3). Existió derrame pericárdico en 5 (15.2%) pacientes. La presencia de regurgitación tricúspidea fué ligera en 13 (40.6%) pacientes, en 13 (40.6%) casos fué moderada y severa en 5 (15.5%) pacientes.

#### **5. VARIABLES HEMODINÁMICAS BASALES DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO**

El estudio hemodinámico se realizó antes del inicio de tratamiento con treprostinil en todos los pacientes. Los hallazgos obtenidos en el cateterismo cardiaco derecho muestran una presión media en la aurícula derecha de 9.3 (5.3 mmHg); la presión sistólica en la arteria pulmonar era de 117.8 (14.1) mmHg y la presión media en la arteria pulmonar de 60.7 (16) mmHg. El valor medio de la presión de enclavamiento capilar pulmonar fue de 10.6 (5.1) mmHg, El gasto cardiaco medio, medido por termodilución fué de 3.6 (1.5) lpm que corregido para la superficie corporal mostró un valor de Índice Cardíaco de 2.1 (0.82) l/min/m<sup>2</sup>. El valor calculado de las resistencias vasculares pulmonares fué de 16.9 (9) unidades Wood. Las variables ecocardiográficas y hemodinámicas basales, quedan recogidas en la Tabla 8.

<b>Ecocardiograma</b>	<b>Media (DE)</b>
<b>DTVD</b>	45.2 (10.3)
<b>Indice de Excentricidad</b>	1.5 (0.3)
<b>Derrame pericardico</b>	5 (15.2)
<b>IT N (%)</b>	
- Ausencia	1 (3.4)
- Ligera	13 (40.6)
- Moderada	13 (40.6)
- Severa	5 (15.5)
<b>Cateterismo Basal</b>	
<b>GC</b>	3.6 (1.5)
<b>RVP</b>	16.9 (9)
<b>PAD</b>	9.3 (5.3)
<b>PAS</b>	117.8 (14.1)
<b>PAPm</b>	60.7 (16)
<b>PCP</b>	10.6 (5.1)
<b>Indice cardiaco</b>	2.1 (0.82)
<b>REVEAL score</b>	8.5 (1.4)

**Tabla 8 Parámetros ecocardiográficos basales y datos hemodinámicas antes del tratamiento.** DTVD: Diámetro transverso de ventrículo derecho mm; IT: insuficiencia tricuspidea; GC: gasto cardiaco, lpm; RVP: resistencias vasculares pulmonares U. Wood; PAD: presión aurícula derecha media Mg.; PAS: presión arterial pulmonar sistólica Mg.; PAPm: presión media arteria pulmonar Mg.; PCP: presión capilar pulmonar media mmHg.

## **6. CAMBIOS OBSERVADOS EN LA PRUEBA DE 6 MINUTOS MARCHA Y LA CLASE FUNCIONAL DURANTE EL SEGUIMIENTO**

- Primer año: el valor medio de la distancia recorrida en la P6MM se incrementa a lo largo del primer año. A los 6 meses: 375.2 (96.6) mts  $p=0.26$  con respecto al valor basal; y a los 12 meses: 434.9 (73.9) mts  $p=0.001$  con respecto al valor basal.

El número de pacientes con clase funcional en estadios avanzados (III-IV OMS) disminuye a lo largo del primer año. 6º mes, 22 (61.1%) pacientes,  $p=0.035$ ; 12 meses: 14 (46.7%),  $p=0.004$ . (Tabla 9).

- Largo plazo: el valor medio de la distancia recorrida en la P6MM se mantiene durante el tercer y quinto año. 430.2 (94.2) mts,  $p=0.001$  tercer año y 438.7 (77.2) mts,  $p=0.005$  al quinto con respecto al valor basal.

El número de pacientes con clase funcional en estadios avanzados (III-IV OMS) continúa disminuyendo durante el tercer y quinto año. A los 3 años: 11 (35.7%) pacientes,  $p=0.004$ ; a los 5 años: 3 (12%),  $p=0.004$  (Tabla10).

Los hallazgos del ecocardiograma, no experimentan cambios, pero se mantienen a lo largo del seguimiento al cabo de 5 años.

<b>VARIABLES</b>	<b>Basal</b>	<b>6 meses</b>	<b>P<sup>1</sup></b>	<b>12 meses</b>	<b>P<sup>2</sup></b>
	<b>N=37</b>	<b>N=37</b>		<b>N=33</b>	
<b>P6MM</b>	358.7 (84.2)	375.2 (96.6)	0.267	434.9 (73.9)	0.001
<b>DTVD</b>	45.2 (10.3)	45.5 (9.3)	0.561	43.5 (11.8)	0.789
<b>Indice de excentricidad</b>	1.4 (0.3)	1.5 (0.3)	0.457	1.6 (0.4)	0.038
<b>Derrame pericardico</b>	5 (15.2)	4 (13.3)	1	3 (9.7)	1
<b>Clase funcional OMS (III-IV)</b>	32 (86.5)	22 (61.1)	0.035	14 (46.7)	0.004

Tabla 9. Cambios observados en la prueba de 6 minutos marcha, variables ecocardiográficas y la clase funcional durante el primer año.

<b>VARIABLES</b>	<b>Basal</b>	<b>3 años</b>	<b>P<sup>1</sup></b>	<b>5 años</b>	<b>P</b>
	<b>N=37</b>	<b>N=28</b>		<b>N=25</b>	
<b>P6MM</b>	358.7 (84.2)	430.2 (94.2)	0.00 1	438.7 (77.2)	0.005
<b>DTVD</b>	45.2 (10.3)	46 (8.9)	0.70 1	43 (6.9)	1.000
<b>Indice de excentricidad</b>	1.4 (0.3)	1.6 (0.4)	0.28 7	1.5 (0.5)	0.655
<b>Derrame pericardico</b>	5 (15.2)	0	0.25 0	0	1
<b>Clase funcional OMS (III-IV)</b>	32 (86.5)	11 (35.7)	0.00 4	3 (23.1)	0.004

Tabla 10. Cambios observados en la prueba de 6 minutos marcha, variables ecocardiográficas y la clase funcional a largo plazo.

## 7. CAMBIOS EVOLUTIVOS OBSERVADOS EN LOS PARÁMETROS HEMODINÁMICOS

En el seguimiento, el segundo cateterismo se realizó una media de 24 meses tras el estudio basal (el 50% de los pacientes se le realizan a los 17 meses). Se observa un aumento del GC (4.2 (1.4) lpm;  $p=0.039$ ). Las RVP aunque en disminución 13.5 (6.5) no alcanza valor significativo ( $p=0.24$ ). Los cambios hemodinámicos se muestran en la tabla 11.

Cateterismo	Basal	Seguimiento	P <sup>3</sup>
PAD	9.3(5.2)	8.5 (3.9)	0.85 6
GC	3.6 (1.5)	4.2 (1.4)	0.03 9
RPV	16.9 (9.1)	13.5 (6.5)	0.24 6

Tabla 11. Parámetros hemodinámicos.

## 8. IMPACTO DEL TRATAMIENTO EN LOS PARÁMETROS BIOQUÍMICOS

Según se desprende de los datos observados en la tabla 12, que existe una normalización de los valores de la bilirrubina total y una mejoría de las cifras de albumina, a lo largo del primer año de tratamiento con treprostínil subcutáneo y este cambio se hace patente en el análisis del 6º y de los 12 meses.

Parámetros	Basal N=37	6 meses N=37	P <sup>1</sup>	12 meses N=33	P <sup>2</sup>
Hb	16.2 (2.6)	15.5 (2.1)	0.97 9	16.6 (2.1)	0.93 4
Cr	0.98 (0.3)	0.89 (1.7)	0.32 1	0.93 (0.2)	0.29 9
Na	137.4 (5.8)	138.6 (3.1)	0.87 6	138.0 (2.8)	0.59 3
Bil	1.6 (1.0)	1.1 (0.8)	0.00 5	1.1 (0.7)	0.02 6
Albúmina	3.9 (0.6)	4.2 (0.5)	0.00 1	4.3 (0.4)	0.00 4

Tabla 12. Cambios evolutivos en el perfil bioquímico.

## 9. ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA

El tiempo medio de seguimiento fué de 90.32 (54.02) meses (Tabla 13) En la evolución fallecen 15 pacientes y se realiza trasplante pulmonar a 2 pacientes (total 17 pacientes, 45.9% de la muestra analizada). La supervivencia general (descrita como ausencia de trasplante o muerte) de la muestra es del 89.2% el primer año, 75.7% el tercer año y 70.3 % el 5 ° año) (figura 15)

		Tiempo de seguimiento (meses)	Tiempo hasta el Exitus (meses)	Tiempo_hasta el Trasplante (meses)
N	Válidos	37	15	2
	Perdidos	0	22	35
Media		90.3243	46.0667	22.5000
Mediana		106.0000	47.0000	22.5000
Desv. típ.		54.03243	38.86325	.70711
Percentiles	25	38.0000	8.0000	22.0000
	50	106.0000	47.0000	22.5000
	75	139.5000	63.0000	.

Tabla 13. Tiempo medio de seguimiento global y por eventos.

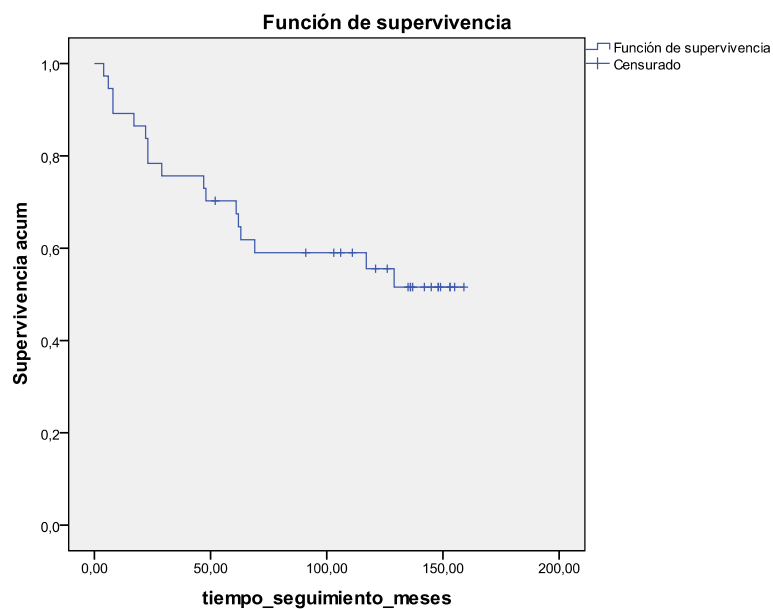


Figura 15. Supervivencia global observada durante el periodo de seguimiento.

## 10. VARIABLES RELACIONADAS CON LA SUPERVIVENCIA

Tal como se observa en la tabla 14 la única variable basal que se correlaciona con la supervivencia es el IMC: 22.9 (4.1) grupo de pacientes con exitus o trasplante vs 27.07 (6.03) grupo de pacientes vivos en el seguimiento ( $p=0.012$ ).

Variable	N (exitus, Tx/vivo)	Media	Desviación típ.
Edad	16	45.3482	13.12303
P=0.765	20	44.7982	10.37108
IMC	16	22.9901	4.13412
P=0.012	20	27.0726	6.03896
Hb <sub>1</sub> (g/dL)	17	15.4588	2.55344
P=0.065	20	16.7800	2.53639
Cr (mg/dL)	17	1.0206	.31793
P=0.531	19	.9474	.18345
Na (mEq/L)	14	136.86	8.104
P=0.679	19	137.79	3.552
Bilirrubina (mg/dL)	17	1.7653	.99391
P=0.198	20	1.4140	.95876
Albumina (g/dL)	17	3.7053	.60543
P=0.069	20	4.0335	.55420

DTVD P=0.165	15	48.17	11.332
	17	42.53	8.847
Ind Excentricidad P=0.945	6	1.4483	.27967
	7	1.4486	.35367
PAD P=0.244	17	9.94	4.366
	19	8.63	5.983
GC P=0.757	17	3.5606	1.25785
	18	3.6811	1.73641
RVP P=0.909	17	17.0471	8.81864
	18	16.6772	9.61088
T6M P=0.740	16	351.88	81.116
	15	366.00	89.802
Dosis treprostinil P=0.912	16	6.7375	5.34875
	20	5.9150	4.14504
PAPm P=0.975	17	61.6471	16.85950
	19	59.8947	15.69110
PCP P=0.635	16	10.6250	3.70360
	19	10.5789	6.07651
REVEAL score P=0.104	17	8.8235	1.38000
	20	8.1500	1.42441
IC P=0.670	16	2.1524	.69296
	18	2.0788	.94853

Dosis max alcanzada	17	37.3235	16.13318
P=0.845	20	38.9750	19.87757
Tiempo treprostiniil meses	17	41.7647	33.99546
P=0.080	20	70.0000	50.54857

Tabla 14. Variables basales y su correlación con la supervivencia total.

	Exitus trasplante N=17	/ Vivos N=20	P valor*
Sexo (mujer)	8 (47.1)	12 (60)	0.431
Etiología (idiopática)	7 (41.2)	7 (35)	0.473
Clase NYHA (III)	13 (76.5)	16 (80)	0.349
Derrame pericárdico	4 (25)	16 (80)	0.126
IT severa	2 (13.8)	3 (17.6)	0.604

Tabla 15. \*Chi cuadrado /Fisher.

En el análisis multivariado de Cox, tras ajustar por las variables clínicas, los pacientes que mantienen el tratamiento un mínimo de 48 meses presentan menos probabilidad de muerte o trasplante (HR=0.333, p=0.040). Los pacientes con IMC  $\geq$ 23 tienen menos probabilidad de muerte o trasplante (HR= 0.150, p=0.001) Tabla 16.

	Sig.	HR	95,0% IC para Exp(B)	
			Inferior	Superior
IMC $\geq$ 23 (kg/m <sup>2</sup> )	.001	.150	.050	.451
Tiempo 48meses      treprostini $\geq$	.040	.333	.117	.951

Tabla 16. Variables clínicas que influyen en la supervivencia (análisis de Cox).

## 11. CORRELACIONES OBSERVADAS ENTRE LA PRUEBA DE 6 MINUTOS MARCHA Y EL RESTO DE VARIABLES ANALIZADAS

Impacto del cambio de la prueba de 6 minutos marcha en la supervivencia  
Tabla 17.

Los pacientes en 1ª línea de tratamiento comparando los 12 meses vs. inicio del estudio:

- Aumenta la distancia recorrida mediante la prueba de 6 minutos marcha en 63.4 metros (DE: 51.6) y una mediana de 61 metros (rango intercuartilico: 21.3-103).
- Disminuyen los niveles de bilirrubina de media en - 0.29 (DE 0.67) / Md 0.25 (RIC: +0.13 a -0.46).
- Aumentan los niveles de albúmina de media en 0.31 (DE 0.52) / Md 0.26 (RIC: -0.09 a 0.59).

	dif_P6MM_12m_basal	dif_bilirrubina_12m_basal	dif_albumina_12m_basal
<b>Media</b>	63.3636	0.2926	.3110
<b>Mediana</b>	61.0000	.2500	.2600
<b>Desv. típ.</b>	51.59692	.67915	.52005
<b>Percentiles</b>			
<b>25</b>	21.2500	-.1300	-.0900
<b>50</b>	61.0000	.2500	.2600
<b>75</b>	103.0000	.4600	.5850

**Tabla 17. Variables correlacionadas con la P6MM.**

Se ha evaluado a través de un modelo de Cox por pasos hacia atrás el impacto de estos cambios ajustando por la edad, por la clase funcional basal y por el tiempo de treprostínil  $\geq 48$  meses

Ninguna de las variables se relacionó con la supervivencia en estos pacientes.



## VIII DISCUSIÓN



## **1. RESUMEN DE LOS RESULTADOS**

En esta población de pacientes con HAP severa, el tratamiento con treprostínil subcutáneo como primera línea de tratamiento muestra mejoría en la tolerancia al ejercicio físico y esta respuesta se mantiene a largo plazo. La mejoría de la clase funcional y el aumento del gasto cardiaco, van paralelos con el incremento observado en la P6MM.

La supervivencia global observada es del 89%, 76% y 70% a 1, 3 y 5 años respectivamente. El estado nutricional, valorado por el índice de masa corporal, los niveles de albúmina en sangre y el tiempo de tratamiento con treprostínil, se presentan como posibles factores predictores de supervivencia.

## **2. CAMBIOS OBSERVADOS EN LA PRUEBA DE 6 MINUTOS MARCHA Y LA CLASE FUNCIONAL DURANTE EL SEGUIMIENTO**

El treprostínil subcutáneo mejora de manera significativa los metros caminados en el P6MM y la clase funcional y esta mejoría se mantiene a los 12 meses, a los 3 y 5 años. En el año 2002 (103) demostraron el efecto beneficioso de este tratamiento sobre la capacidad funcional y la calidad de vida a corto plazo cuando se comparaba con placebo, sugiriendo que la mejoría experimentada en la variable principal y en la clase funcional se correlacionaba con la dosis; la diferencia entre el grupo de tratamiento en la mediana la P6MM fue de tan sólo 16 metros desde la situación basal de 12 semanas, comparado con placebo. Más adelante los trabajos de Lang y col. y de Barst y col (126, 127) publicados en el año 2006, con un seguimiento a largo plazo, 3 y 4 años respectivamente, demostraron una mejoría en la capacidad funcional, en los metros caminados en la P6MM y el grado de

disnea según la escala de Borg. El treprostinil ha demostrado tener unos efectos beneficiosos sobre la capacidad funcional, con disminución del porcentaje de pacientes que se encuentran en CF III-IV de la OMS durante el seguimiento y sobre la situación hemodinámica, con un aumento significativo del gasto cardiaco.

En los pacientes con HAP la P6MM proporciona una buena evaluación de la capacidad de ejercicio y los valores basales predicen de una forma independiente la morbilidad y la mortalidad (63).

Debido a que la capacidad funcional limitada influye de manera importante en el estado clínico, los cambios en la P6MM se han empleado como criterio de valoración (como objetivo primario) en los ensayos clínicos realizados para la aprobación de los fármacos para HAP a cargo de las diferentes agencias del medicamento. En un metanálisis efectuado en 22 ensayos clínicos a corto plazo con HAP incluyendo 3.112 pacientes, los cambios observados en la P6MM no fueron capaces de predecir los eventos clínicos (128). En el mencionado estudio, se observó una correlación inversa significativa entre los cambios en P6MM y los cambios en RVP. El cambio importante en la P6MM (64 metros) al cabo de un año y 80 metros al cabo de 5 años, observado en esta tesis, tampoco es predictor de eventos clínicos. Por lo tanto se necesitan más estudios para definir los mecanismos de cambios funcionales inducidos por tratamientos y su valor como marcadores de modificación de la enfermedad en la HAP.

No hemos encontrado diferencias significativas en relación a las dosis empleadas, y la tolerancia al ejercicio en fase crónica de seguimiento, debido a que la población analizada en conjunto es pequeña y presenta dosis medias homogéneas de fármaco administrado (38 ng/kg/min).

### **3. CAMBIOS ECOCARDIOGRÁFICOS Y HEMODINÁMICOS**

En nuestra serie de pacientes, el aumento en el gasto cardíaco en pacientes tratados con treprostínil subcutáneo podría explicarse por una disminución de la poscarga de VD, debido a los efectos del fármaco en el árbol vascular pulmonar, producidos por la disminución de las RVP como se ha observado en la presente tesis. El antagonista de los receptores de la endotelina, bosentan, administrado durante 16 semanas dió lugar a un aumento de la capacidad de ejercicio y una mejora en los parámetros ecocardiográficos relacionados con la función de VD. En comparación con los pacientes asignados al azar a placebo, los pacientes tratados con bosentan tuvieron una disminución de la dilatación del VD; un aumento de tamaño VI, del volumen sistólico y del índice cardíaco. El bosentan también tenía efectos beneficiosos sobre el diámetro de la vena cava inferior y el tamaño de derrame pericárdico. También se observó una disminución de los diámetros del VD en relación al del VI (129). La disminución de la presencia de derrame pericárdico, puede considerarse un efecto favorable del tratamiento, pues su presencia es un factor de mal pronóstico según las últimas guías de HP (28). En la tesis actual, aunque existe una tendencia favorable tras el tratamiento en la mejoría de parámetros ecocardiográficos, el número reducido de pacientes limita la validez de los hallazgos observados.

La prostaciclina es un agente antiagregante, antiproliferativo y vasodilatador pulmonar. Se ha observado una disminución de las RVP como hallazgo que corrobora las propiedades vasodilatadoras. Por otra parte, una mejora de la capacidad de ejercicio, se ha comunicado inclusive en los pacientes que no responden a la prueba aguda vasodilatadora. Los pacientes incluidos en esta tesis muestran ausencia de vasoreactividad, tras la infusión aguda de prostaciclina i.v. (hallazgos no reflejados en el apartado de Resultados). La

mejoría experimentada en el gasto cardiaco que hemos constatado en nuestra serie de pacientes se justifica por una disminución de la postcarga (disminución de RVP) y una hipotética mejoría de la función sistólica de VD.

#### **4. MECANISMO DE ACCIÓN DEL TREPROSTINIL EN EL LECHO VASCULAR PULMONAR**

La prostaciclina, se produce a partir del ácido araquidónico en un proceso de múltiples etapas que implica las enzimas sintasa prostaciclina y de la ciclooxigenasa (COX) (130-132)

La prostaciclina se libera en la circulación pulmonar, por las células endoteliales de la arteria pulmonar. En la actualidad existe una importante actividad investigadora dirigida a mejorar la función de estas células productoras de prostaciclina.

Las funciones biológicas de prostaciclina en la circulación pulmonar están mediadas por un receptor específico de la superficie celular. Este receptor se localiza en las plaquetas y las células endoteliales. El receptor de prostaciclina esta acoplado a la proteína G (GPCR) (133).

La unión de prostaciclina al receptor desencadena la activación de la proteína G y aumenta AMPc intracelular, que activa la proteína quinasa A. Esto causa la inhibición de la agregación plaquetaria, relajación del músculo liso, y la vasodilatación de las arterias pulmonares. De esta manera, la prostaciclina y sus análogos pueden contrarrestar los mediadores vasoconstrictores, tales como la endotelina, que son activos en la HAP, lo que permite la relajación de la vasculatura arterial pulmonar. Sin embargo, como la prostaciclina tiene una vida media corta (pocos minutos) y trabaja principalmente a nivel local, el uso clínico de la prostaciclina es un reto. Por lo tanto, uno de los avances

importantes en la terapéutica ha sido sintetizar un compuesto más estable como es el treprostínil, empleado en nuestra serie de pacientes.

## **5. SUPERVIVENCIA EN LA COHORTE DE PACIENTES ANALIZADOS**

En la presente tesis, la supervivencia global observada es del 89%, 76% y 70% a 1, 3 y 5 años respectivamente, valores muy parecidos a los descritos en las largas series contemporáneas, donde se emplea todo el armamentario terapéutico disponible, incluyendo terapia triple en combinación. En el registro español de HAP (REHAP) la media de supervivencia a 5 años fue del 65% (18) En la época en la que no se disponía de los fármacos actuales para el tratamiento de la HAP la mediana de supervivencia para los pacientes que no recibieron la terapia fue de 2.8 años, con tasas de supervivencia de 68%, 48% y 34% a 1, 3 y 5 años, respectivamente (40). Los prostanoides siguen siendo un pilar de la terapia en el tratamiento de la HAP. El análogo de la prostaciclina, treprostínil, se recomienda en las guías actuales de práctica clínica para pacientes con clases funcionales avanzadas para el tratamiento de los pacientes de alto riesgo (28). El treprostínil ha demostrado mejorar la capacidad de ejercicio, FC y hemodinámica en pacientes con HAP. La terapia con treprostínil también ha demostrado mejorar la supervivencia a largo plazo en comparación con la histórica del registro NIH y en el único ensayo aleatorizado, controlado con placebo de la terapia de la prostaciclina en HAP (126,127).

Recientemente Benza y cols. (134) publicaron sendas revisiones de su casuística con treprostínil y establecían como posibles factores predictores de la supervivencia la dosis de fármaco, el tiempo de tratamiento, la saturación de oxígeno en la arteria pulmonar, los metros caminados en P6MM, la

tensión arterial sistólica o los niveles de creatinina en sangre. Las dosis de treprostínil  $>40$  ng / kg / min. daban lugar a una mayor supervivencia a largo plazo.

Nuestros resultados muestran que los pacientes que mantienen el tratamiento un mínimo de 48 meses presentan menos probabilidad de muerte o necesidad de trasplante. A similares conclusiones llegan otros autores que refieren que aumentos de las dosis sostenidas en el tiempo son beneficiosos y los pacientes que están en tratamiento más allá del tercer año tienen un pronóstico excelente (135). Además para este grupo de investigadores, el tratamiento de primera línea de la hipertensión pulmonar precapilar grave con treprostínil subcutáneo, es seguro y eficaz cuando se utiliza durante muchos años. Concluyen que si se tolera el ajuste de dosis más allá de 6 meses y se alcanzan las dosis efectivas, los resultados en términos de supervivencia son buenos.

## **6. PERFIL NUTRICIONAL E IMPACTO DEL TRATAMIENTO EN LA SUPERVIVENCIA**

Hoy en día el estado nutricional se ha convertido en un importante factor pronóstico en los pacientes con HAP. Para valorar el estado nutricional de un paciente se encuentran, entre otros parámetros, los niveles de albúmina y el IMC. Estos factores ya están ampliamente estudiados en otras enfermedades crónicas como la insuficiencia cardíaca por disfunción ventricular izquierda, donde el IMC es un ejemplo claro de epidemiología inversa ya que el sobrepeso y la obesidad son factores de riesgo establecidos para las enfermedades cardiovasculares pero al mismo tiempo se asocian con una menor mortalidad. La explicación más plausible de esta situación es que cuando una enfermedad crónica avanza se produce un incremento del estado

metabólico favorecido por un aumento de la actividad inflamatoria sistémica, al mismo tiempo que la ingesta y la absorción intestinal disminuyen y aumenta la pérdida de nutrientes tanto por el tracto digestivo como a nivel renal, el resultado final es una disminución de la masa muscular, la masa ósea y la grasa corporal. Aquellos pacientes con una mayor reserva soportarán mejor esta situación (136). También el IMC se presenta como un factor pronóstico independiente en los pacientes con HAP, dependiendo del estudio los pacientes con un  $\text{IMC} \geq 25 \text{ Kg/m}^2$  o  $\geq 30 \text{ Kg/m}^2$  tendrá un mejor pronóstico (137, 138).

En otro trabajo el IMC no es un factor pronóstico independiente pero si lo son los niveles de albúmina (139).

Sería interesante diseñar trabajos prospectivos sobre la importancia del estado nutricional en los pacientes con HAP, donde no sólo se incluyeran los valores basales del IMC o albúmina en sangre, si no también otros factores asociados y su cambio a lo largo del seguimiento. El treprostinil ha demostrado tener efectos beneficiosos sobre la capacidad funcional, con disminución del porcentaje de pacientes que se encuentran en CF III-IV de la OMS a los 12 meses de seguimiento y un incremento de los metros caminados en la P6MM, y sobre la situación hemodinámica, con un aumento significativo del IC, el cual es considerado como un importante factor pronóstico por los distintos trabajos y registros.

En la presente tesis, los pacientes con  $\text{IMC} \geq 23$  tienen menos probabilidad de muerte o trasplante.

Según se desprende de los datos mostrados en la sección de resultados, existe una normalización de los valores de la bilirrubina total y una mejoría de las cifras de albúmina, a lo largo del primer año de tratamiento con treprostinil y este cambio se hace patente en el análisis del 6º y 12 meses. Estos hallazgos no son los mismos que se observaron en otras series (140), probablemente

por el menor tamaño muestral y por que no se incluyó el cambio en los distintos parámetros a lo largo del seguimiento, ya que al tratarse de un análisis retrospectivo existía un gran número de valores perdidos y una gran heterogenicidad en el momento exacto de realización de las distintas pruebas.

Los pacientes con comorbilidades como insuficiencia renal suelen tener peor pronóstico que aquellos con función renal normal (17).

Del mismo modo, los pacientes con disfunción hepática también presentan peor evolución que aquellos con función hepática normal (100, 43).

La administración a largo plazo de treprostínil, mejora estos parámetros bioquímicos y esto pudiera influir en el aumento de supervivencia observado en nuestros pacientes.

## **7. LIMITACIONES**

Análisis retrospectivo en un único centro con un tamaño de muestra reducido en un registro prospectivo, sin embargo se trata de un centro de referencia a nivel nacional que trata y sigue a un gran número de pacientes y además es necesario tener en cuenta que la HAP es una enfermedad rara. Se han incluido casos incidentes y prevalentes donde además la mayor parte de los casos incidentes fueron diagnosticados antes del año 2003, cuando todavía no se había aprobado el tratamiento con antagonistas de los receptores de la endotelina ni con los inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo 5. Ello unido a que en esa época no existían guías de práctica clínica sobre las recomendaciones del tratamiento, justifica que los pacientes hayan podido ser tratados con treprostínil subcutáneo como primera línea de tratamiento y nos permita analizar la muestra por intención de tratar.

La aparición de fármacos orales para el tratamiento de la HAP, ha condicionado que exista poca información sobre la eficacia de los

prostanoides en el tratamiento de la HAP como primera línea de elección. En el caso del treprostinil esta experiencia es realmente escasa y el presente trabajo contribuye a añadir experiencia científica en esta área.

Durante el seguimiento se añadieron AREs a 5 pacientes y a 6 iPDE5 (en tres de ellos en terapia combinada dual) y esto podría alterar el curso de la enfermedad. El análisis de intención de tratar podría justificar los resultados independientemente de que abandonaran el tratamiento o se añadiera un segundo fármaco.

Una limitación importante en nuestra base de datos es que la escalada de dosis no se programó de antemano en todos los pacientes, recogiendo por tanto la variabilidad de las dosis a lo largo del tiempo.

Otro posible sesgo en esta tesis se refiere a los casos que iniciaron tratamiento con treprostinil y que no se incluyeron en el estudio por abandono del tratamiento antes de los 6 meses desde el inicio del mismo y por lo tanto no se incluyeron en el presente estudio. En el global de nuestra experiencia con treprostinil la tasa de abandono por dolor fue de un 5% (126).

Los biomarcadores de función del VD como el NT-proBNP son parámetros analíticos esenciales en el manejo de tratamiento de la HAP por objetivos. En la época que la que iniciamos el registro prospectivo de pacientes tratados con treprostinil sc. la determinación de dicho péptido natriurético no estaba disponible y supone otra limitación adicional, para la pauta de tratamiento y el escalado de la dosis de treprostinil.

En cualquier caso se necesitaría un mayor número de pacientes para confirmar las tendencias descritas en la presente tesis.

## **IX CONCLUSIONES**



- 1) El cambio experimentado en la magnitud de la P6MM no se correlaciona con la supervivencia.
- 2) El tratamiento con treprostínil subcutáneo como primera línea de elección muestra que la mejoría de la tolerancia al ejercicio se mantiene a los 5 años.
- 3) La mejoría de la clase funcional y del perfil hemodinámico van parejos con el aumento de la tolerancia al ejercicio y la supervivencia (GC).
- 4) El tiempo de tratamiento con treprostínil es clave en el impacto sobre la supervivencia.
- 5) Los resultados obtenidos en la supervivencia observada en monoterapia como primera línea de tratamiento es similar a las series modernas en las que existe terapia combinada.
- 6) El estado nutricional valorado por el índice de masa corporal y la albuminemia se presentan como posibles factores predictores de supervivencia.
- 7) Los parámetros de nutrición influyen en la mortalidad y mejoran a lo largo del tratamiento (hallazgo previamente no descrito).
- 8) En los supervivientes tratados con treprostínil subcutáneo se objetiva una mejoría del perfil metabólico.
- 9) Se presenta una serie de pacientes con HAP severa tratados con treprostínil subcutáneo como primera línea de elección y seguimiento muy prolongado. Existen pocas series en primera línea de tratamiento con treprostínil por vía subcutánea y con tan largo seguimiento en HAP.
- 10) Se necesitaría un mayor número de estudios con mayor número de pacientes para confirmar las tendencias descritas en la presente tesis.



## **X ABREVIATURAS**



AD	Aurícula derecha
ANP	Péptido natriurético auricular
BNP	Péptido natriurético cerebral
cm <sup>2</sup>	Centímetro cuadrado
ECG	Electrocardiograma
ETT	Ecocardiograma
EVOP	Enfermedad pulmonar veno-oclusiva
FEV1	Flujo espiratorio máximo en el primer segundo
GC	Gasto cardiaco
GPD	Gradiente presión diastólico
GD	Gradiente diastólico
GT	Gradiente traspulmonar
HP	Hipertensión pulmonar
HAP	Hipertensión arterial pulmonar
HPTEC	Hipertensión pulmonar tromboembolia crónica
IC	Índice Cardíaco
mmHg	Milímetros de mercurio
mts	Metros
ON	Óxido nítrico
PaCO <sub>2</sub>	Presión arterial de dióxido de carbono
PAD	Presión media en la aurícula derecha
PAM	Presión arterial sistémica media
PaO <sub>2</sub>	Presión arterial de oxígeno

PAP	Presión arterial pulmonar
PAPm	Presión arterial pulmonar media
PAPS	Presión arterial pulmonar sistólica
PCP	Presión capilar pulmonar
PGD2	Prostaglandinas D2
PGI2	Prostaciclina
P6MM	Prueba de 6 minutos marcha
RVP	Resistencias vasculares pulmonares
RVAP	Resistencia vasculares arteriolas pulmonares
RTx	Radiografía de tórax
SD	Desviación estándar
SvO2	Saturación venosa mixta de O2
TXA2	Tomboxano A2
UW	Unidades Wood
VD	Ventrículo derecho
VI	Ventrículo izquierdo

## **XI BIBLIOGRAFÍA**



- (1) Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barberá JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Rev Esp Cardiol.* 2009; 62(12):1464.e1-58.
- (2) Kovacs G, Berghold A, Schield S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J.* 2009; 34:888-94.
- (3) Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62(Suppl):D42–50.
- (4) Herve P, Lau E, Sitbon O, Savale L, Montani D, Godinas L, et al. Criteria for diagnosis of exercise pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2015; 46:728–37.
- (5) Vachiery JL, Adir Y, Barbera JA, Champion HC, Coghlan JG, Cottin V, et al. Pulmonary hypertension due to left heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62:D100–8.
- (6) Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, et al. Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54:S43–54.
- (7) Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, et al. Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43:S5–12.
- (8) Rich S, Rubin LJ, Abenhail L, et al. Executive summary from the World Symposium on Primary Pulmonary Hypertension (Evian, France, September 6–10, 1998). The World Health Organization publication via the Internet. Available at: <http://www.who.int/ncd/cvd/pph.html>.
- (9) Pietra GG, Capron F, Stewart S, Leone O, Humbert M, Robbins IM, et al. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43:S25-32.
- (10) Tuder RM, Marecki JC, Richter A, Fijalkowska I, Flores S. Pathology of pulmonary hypertension. *Clin Chest Med.* 2007; 28:23-42.

- (11) Rubin LJ, Badesch DB, Fleming TR, Galiè N, Simonneau G, Ghofrani HA, et al. Long-term treatment with sildenafil citrate in pulmonary arterial hypertension: the SUPER-2 study. *Chest*. 2011; 140(5):1274-83.
- (12) Galiè N, Brundage BH, Ghofrani HA, Oudiz RJ, Simonneau G, Safdar Z, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2009; 119(22):2894-903.
- (13) Sitbon O, Morrell NW. Pathways in pulmonary arterial hypertension: the future is here. *Eur Respir Rev*. 2012; 21:126, 321–27.
- (14) Merkus D, De Beer VJ, Houweling B and Duncker DJ. Control of pulmonary vascular tone during exercise in health and pulmonary hypertension. *Pharmacol Ther*. 2008; 119:242-63.
- (15) Archer SL, Weir EK and Wilkins MR. Basic science of pulmonary arterial hypertension for clinicians: new concepts and experimental therapies. *Circulation*. 2010; 121(18):2045-66.
- (16) Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertochi M, Habib G, Gressin V, et al. Survival in patients with idiopathic, familial and anorexigen – associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation*. 2010; 122:156-63.
- (17) Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, Frantz RP, Foreman AJ, Coffey CS, et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: Insights from the registry to evaluate early and long – term pulmonary arterial hypertension disease management (REVEAL). *Circulation*. 2010; 122:164-72.
- (18) Escribano P, Blanco I, López-Meseguer M, Jiménez C, et al. Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry. *Eur Respir J*. 2012; 40: 1–9.
- (19) Austin ED, Hamid R, Hemnes AR, Loyd JE, Blackwell T, Yu C, et al. BMPR2 expression is suppressed by signaling through the estrogen receptor. *Biol Sex Differ*. 2012; 3(1):6.
- (20) Miyauchi T, Yanagisawa M, Iida K, Ajisaka R, Suzuki N, Fujino M, et al. Age- and sex-related variation of plasma endothelin-1

concentration in normal and hypertensive subjects. *Am Heart J.* 1992; 1234:1092-3.

- (21) Shapiro S, Traiger GL, Turner M, McGoon MD, Wason P, Barst RJ. Sex Differences in the Diagnosis, Treatment, and Outcome of Patients With Pulmonary Arterial Hypertension Enrolled in the Registry to Evaluate Early and Long-term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management Sex Differences in Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest.* 2012; 141(2):363-73.
- (22) Gabler NB, French B, Strom BL, Liu Z, Palevsky HI, Taichman DB, et al. Race and Sex Differences in Response to Endothelin Receptor Antagonists for Pulmonary Arterial Hypertension Race and Sex and Endothelin Receptor Antagonists. *Chest.* 2012; 141(1):20-6.
- (23) Machado RD, Eickelberg O, Elliott CG, Geraci MW, Hanaoka M, Lloyd JE, et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54(1 Suppl): S32-42.
- (24) Cogswell R, Kobashigawa E, McGlothlin D, Shaw R, De Marco T. Validation of the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL) pulmonary hypertension prediction model in a unique population and utility in the prediction of long-term survival. *J Heart Lung Transplant.* 2012; 31(11):1165-70.
- (25) Nickel N, Golpon H, Greer M, Knudsen L, Olson K, Westerkamp V, et al. The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2012; 39(3):589-96.
- (26) Bull TM. Physical examination in pulmonary arterial hypertension. *Adv Pulm Hypertens.* 2005; 4(3): 6-10.
- (27) McLaughlin V, McGoon M. Pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2006; 114: 1417-31.
- (28) Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the

European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J. 2015 Aug 29. pii: ehv317.

- (29) Ahearn GS, Tapson VF, Rebeiz A, Greenfield JC Jr. Electrocardiography to define clinical status in primary pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension secondary to collagenvascular disease. Chest. 2002; 122:524-7.
- (30) Bossone E, Paciocco G, Iarussi D, Agretto A, Iacono A, Gillespie BW, et al. The prognostic role of the ECG in primary pulmonary hypertension. Chest. 2002; 121(2):513-8.
- (31) Trow TK, McArdle JR. Diagnosis of pulmonary arterial hypertension. Clin Chest Med. 2007; 28:59-74.
- (32) Galderisi M, Severino S, Cicala S, Caso P. The usefulness of pulse tissue Doppler for the clinical assessment of right ventricular function. Ital Heart J. 2002; 3(4): 241-7.
- (33) Hinderliter AL, Willis IV PW, Long W, Clarke WR, Ralph D, et al. Frequency and prognostic significance of pericardial effusion in primary pulmonary hypertension. Am J Cardiol. 1999; 84(4):481-4.
- (34) Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ, Wasserman K. Pulmonary function in primary pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2003; 41(6):1028-35.
- (35) Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ. Chronic Thromboembolic pulmonary hypertension. N Engl J Med. 2001; 345:1465-72.
- (36) Hoeper M, Mayer E, Simonneau G, Rubin LJ. Chronic Thromboembolic pulmonary hypertension. Circulation. 2006; 113:2011-20.
- (37) Galie N, Torbicki A, Barst R, Darteville P, Haworth S, Higenbottam T, et al. Guías de la práctica clínica sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. Rev Esp Cardiol. 2005; 58(5):523-66.

- (38) McGoon M, Gutterman D, Steen V, Barst R, McCrory DC, Fortin TA, et al. Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2004; 126:14-34.
- (39) Ruiz Cano MJ. Evaluación diagnóstica de la hipertensión arterial pulmonar. En: OMC (ed). Evidencia científica en hipertensión arterial pulmonar. Manual de actuación. Madrid: IM&C; 2006. p. 27-45.
- (40) D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med*. 1991; 115(5):343-9.
- (41) Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ, Wasserman K. Exercise pathophysiology in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation*. 2001; 104:429-35.
- (42) Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, García G, Hervé P, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40:780-8.
- (43) McLaughlin V, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation*. 2002; 106:1477-82.
- (44) Kubo SH, Schulman S, Starling RC, Jessup M, Wentworth D, Burkhoff D. Development and validation of a patient questionnaire to determine New York Heart Association Classification. *J Card Fail*. 2004; 10(3):228-35.
- (45) Raphael C, Briscoe C, Davies J, Ian Whinnett Z, Manisty C, Sutton R, et al. Limitations of New York Heart Association functional classification system and self-reported walking distances in chronic heart failure. *Heart*. 2007; 93: 476-82.
- (46) Cooper KH. A means of assessing maximal oxygen intake: correlation between field and treadmill testing. *JAMA*. 1968; 203:201-4.

- (47) Mcgavin C R, Gupta S P, Mchardy G J. Twelve minute walking test for assessing disability in chronic bronchitis. *BMJ*. 1976; 1:822-3.
- (48) Butland R J A, Pang J, Gross E R, Woodcock A, Geddes D M. Two-, six-, and 12-minute walking test in respiratory disease. *BMJ*. 1982; 284:1607-8.
- (49) Bittner V, Weiner D H, Yusuf S, Rogers W J, McIntyre K M, Bangdiwala S I, et al. Prediction of mortality and morbidity with a 6-minute walk test in patients with left ventricular dysfunction. *JAMA*.1993; 270:1702-7.
- (50) Poulain M, Durand F, Palomba B, Ceugniet F, Desplan J, Varray A, et al. 6- Minute Walk Testing is more sensitive than Maximal Incremental Cycle Testing for detecting oxygen desaturation in patients with COPD. *Chest*. 2003; 123:1401-7.
- (51) Palange P, Ward SA, Carlsen KH, Casaburi R, Gallagher CG, Gosselink R, et al. ERS Task Force. Recommendations on the use of exercise testing in clinical practice. *Eur Respir J*. 2007; 29:185-209.
- (52) Niederman MS, Clemente PH, Fein AM, Feinsilver SH, Robinson DA, Ilowite JS, et al. Benefits of a multidisciplinary pulmonary rehabilitation program: improvements are independent of lung function. *Chest*. 1991; 99:798-804.
- (53) Kadikar A, Maurer J, Kesten S. The six-minute walk test: a guide to assessment for lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*.1997; 16:313-9.
- (54) American Thoracic Society. ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 166:111-7.
- (55) Guazzi M, Opasich C. Functional evaluation of patients with chronic pulmonary hypertension. *Ital Heart J* 2005; 6(10):789-94.
- (56) Hoepfer M, Oudiz RJ, PeacockA, Tapson VF, Haworth SG, Frost AE, et al. End points and clinical trial designs in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43:48S-55.

- (57) Gibbons WJ, Fruchter N, Sloan S, Levy RD. Reference values for a multiple repetition 6-Minute walk test in healthy adults older than 20 years. *J Cardiopulm Rehabil.* 2001; 21(2): 87-93.
- (58) Enright PL. The Six-Minute Walk Test. *Respir Crit Care Med.* 2003; 48(8):783-5.
- (59) Torbicki A, Kurzyna M. Pulmonary Arterial hypertension: evaluation of the newly diagnosed patient. *Sem Resp Crit Car Med.* 2005; 26(4):372-8.
- (60) Frost AE, Langleben D, Oudiz R, Hill N, Horn E, McLaughlin V, et al. The 6-min walk test as an efficacy endpoint in pulmonary arterial hypertension clinical trials: demonstration of a ceiling effect. *Vasc Pharmacol.* 2005; 43:36-9.
- (61) Rich S. The current treatment of pulmonary arterial hypertension. Time to redefine success. *Chest.* 2006; 130:1198-1202.
- (62) Gabler NB, French B, Strom BL, Palevsky HI, Taichman DB, Kawut SM, Halpern SD. Validation of 6-minute walk distance as a surrogate end point in pulmonary arterial hypertension trials. *Circulation.* 2012; 126(3):349-56.
- (63) Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M, et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 161:487-92.
- (64) Lederer DJ, Arcasoy SM, Wilt JS, D'Ovidio F, Sonett J, Kawut SM. Six-minute-walk distance predicts waiting list survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 174:659- 64.
- (65) MCGovern JP, Sasse SA, Stansbury DW, Causing LA, Light RW. Comparison of oxygen saturation by pulse oximetry and co-oximetry during exercise testing in patients with COPD. *Chest.* 1996; 109:1151-5.
- (66) Troosters T, Gosselink R, Decramer M. Six minute walking distance in healthy elderly subjects. *Eur Respir J.* 1999; 14:270-4.

- (67) Enright PL, Sherrill D L. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 158:1384-7.
- (68) Morgan W. Psychological factors influencing perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc.* 1973; 5:97-103.
- (69) Borg GA. Psycho-physical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 1982; 14:377-81.
- (70) Oudiz RJ, Barst RJ, Hansen JE, Sun XG, Garofano R, Wu X, et al. Cardiopulmonary exercise testing and six-minute walk correlations in pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol.* 2006; 99:123-6.
- (71) Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, et al. Principles of exercise testing and interpretation. 4th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
- (72) . Grupo de Trabajo de la SEPAR. Pruebas de ejercicio cardiopulmonar. *Arch Bronchoneumol.* 2001; 37:247-68.
- (73) Falange P, Ward SA, Carlsen KH, Casaburi R, Gallagher CG, Gosselink R, et al. Recommendations on the use of exercise testing in clinical practice. *Eur Respir J* 2007; 29:185-209.
- (74) Fernández Vaquero A. Valoración funcional ergoespirométrica del paciente con trasplante cardíaco. Tesis Doctoral. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 1995.
- (75) López Chicharro J, Fernández Vaquero A. Fisiología del ejercicio. 3ª Edición. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2006. p. 405-415.
- (76) Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2004; 351:1425-36.
- (77) Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, Robbins IM, Friost A, Tapson VF, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomized placebo controlled study. *Lancet.* 2001; 358:1119-23.

- (78) Rubin LJ, Badesch D, Barst R, Galie N, Black CM, Keogh A, et al. Randomized trial of endothelin antagonist therapy study group. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2002; 346:896-903.
- (79) Sitbon O, Gressin V, Speich R, Macdonald PS, Opravil M, Cooper DA, et al. Bosentan for the treatment of human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004; 170:1212-7.
- (80) Barst RJ, Ivy D, Dingemans J, Widlitz A, Schmitt K, Doran A, et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of bosentan in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. *Clin Pharmacol Ther.* 2003; 73:372-82.
- (81) Galie N, Beghetti M, Gazouli M. BREATHE-5: Bosentan improves hemodynamics and exercise capacity in the first randomized placebo-controlled trial in Eisenmenger physiology. *Chest.* 2005; 129: 496S.
- (82) Hoeper M, Halank M, Marx C, Hoecken G, Seyfarth HJ, Schauer J, et al. Bosentan therapy for portopulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2005; 25:502-8.
- (83) Hoeper M, Kramm T, Wilkens H, Schulze C, Schäfers HJ, Welte T, et al. Bosentan therapy for inoperable chronic Thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest.* 2005; 128:2363-7.
- (84) McLaughlin V, Sitbon O, Badesch DB, Barst RJ, Black C, Galie N, et al. Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2005; 25: 244-9.
- (85) Escribano Subías P. Tratamiento convencional y farmacológico oral. En: OMC (ed). Evidencia científica en hipertensión arterial pulmonar. Manual de actuación. Madrid: IM&C; 2006. p. 47-66.
- (86) Galie N, Badesch BD, Oudiz R, Simonneau G, McGoon M, Keogh A, et al. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46:529-35.
- (87) Galie N, Olschewski H, Oudiz RJ, Torres F, Frost A, Ghofrani HA, et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial

- hypertension. Results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, doubleblind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation*. 2008; 117:3010-9.
- (88) Galiè N, Delcroix M, Ghofrani A, Jansa P, Minai OA, Perchenet L, et al. Anticoagulant therapy does not influence long-term outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH): insights from the randomised controlled SERAPHIN trial of macitentan. *Eur Heart J*. 2014; 35:10.
- (89) Sastry BKS, Narasimhan C, Reddy K, Raju BS. Clinical efficacy of sildenafil controlled, doubleblind, crossover study. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43:1149-53.
- (90) Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, et al. Sildenafil use in pulmonary arterial hypertension (SUPER) study group. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2005; 353:1248-57.
- (91) Galiè N, Muller K, Scalise AV, Grunig E. PATENT PLUS: a blinded, randomised and extension study of riociguat plus sildenafil in PAH. *Eur Respir J*. 2015; 45:1314–22.
- (92) Ghofrani HA, Galiè N, Grimminger F, Grunig E, Humbert M, Jing ZC et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013; 369:330–40.
- (93) Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, Kim NH et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonaryhypertension. *N Engl J Med*. 2013; 369:319–29.
- (94) Jones DA, Benjamin CW, Linseman DA. Activation of thromboxane and prostacyclin receptors elicits opposing effects on vascular smooth muscle cell growth and mitogen-activated protein kinase signaling cascades. *Mol Pharmacol*. 1995; 48(5):890-6.
- (95) Galiè N, Manes A, Branzi A. Prostanoids for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Med*. 2003; 2(2):123-37.

- (96) Jiménez López-Guarch C. Tratamiento con prostaciclina y combinado. En: OMC (ed). Evidencia científica en hipertensión arterial pulmonar. Manual de actuación. Madrid: IM&C; 2006. p. 67-85.
- (97) Rubin LJ, Mendoza J, Hood M, McGoon M, Barst R, Williams WB, et al. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial. *Ann Intern Med.* 1990; 112(7):485-91.
- (98) Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med.* 1996; 334(5):296-302.
- (99) Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, Brundage BH, Rubin LJ, Wigley FM, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial [see comments]. *Ann Intern Med.* 2000; 132(6):425-34.
- (100) Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, Garcia G, Herve P, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 40(4):780-8.
- (101) Doran AK, Ivy DD, Barst RJ, Hill N, Murali S, Benza RL. Guidelines for the prevention of central venous catheter-related blood stream infections with prostanoid therapy for pulmonary arterial hypertension. *Int J Clin Pract Suppl.* 2008; 160:5-9.
- (102) Sitbon O, Delcroix M, Bergot E, Boonstra AB, Granton J, Langleben D, et al. EPITOME-2: An open-label study assessing the transition to a new formulation of intravenous epoprostenol in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am Heart J.* 2014; 167(2):210-7.
- (103) Simonneau G, Barst RJ, Galie N, Naeije R, Rich S, Bourge RC, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 165:800-4.

- (104) Hiremath J, Thanikachalam S, Parikh K, Shanmugasundaram S, Bangera S, Shapiro L, et al. Exercise improvement and plasma biomarker changes with intravenous treprostinil therapy for pulmonary arterial hypertension: a placebo controlled trial. *J Heart Lung Transplant*. 2010; 29:137-49.
- (105) Tapson VF, Gomberg-Maitland M, McLaughlin VV, Benza RL, Widlitz AC, Krichman A, et al. Safety and efficacy of IV treprostinil for pulmonary arterial hypertension: a prospective, multicenter, open-label, 12-Week trial. *Chest*. 2006; 129:683-8.
- (106) Davis G, Jeffs R, Simonneau G, Galie N. Rapid switch from intravenous epoprostenol to intravenous treprostinil in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2007; 49:1-5.
- (107) López Medrano F, Fernández Ruiz M, Ruiz Cano MJ, Barrios E, Vicente Hernández M, Aguado JM, et al. High incidence of bloodstream infection due to gram-negative bacilli in patients with pulmonary hypertension receiving intravenous treprostinil. *Arch Bronconeumol*. 2012; 48:443-7.
- (108) Remodulin US Package Insert; 2013. United Therapeutics Corporation, Research Triangle Park, NC 27709. Disponible en: <http://www.remodulin.com/pdfs/remodulin-prescribinginformation.pdf>.
- (109) Skoro-Sajer N, Lang IM, Harja E, Kneussl MP, Sing WG, Gibbs SJ. A clinical comparison of slow and rapid-escalation treprostinil dosing regimens in patients with pulmonary hypertension. *Clin Pharmacokinet*. 2008; 47:611-8.
- (110) Soto FJ, Derksen T, Janusz J. Single center experience with rapid dose escalation of sub-cutaneous (SQ) treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Pulmonary Hypertension Association 7th International PH Conference*. Minneapolis, MN; June 2006.
- (111) Soto FJ. Safety and tolerance of a rapid 3–5 day in-hospital uptitration protocol of subcutaneous (SQ) treprostinil in patients with severe pulmonary arterial hypertension (PAH) [abstract]. *Chest*. 2007; 132 Suppl: 634S.

- (112) White J, Levin J, Wessman K, Heininger A, Frutiger K. Subcutaneous treprostinil is well tolerated with infrequent site changes and analgesics. *Pulm Circ.* 2013; 3:611-21.
- (113) McLaughlin V, Rubin L, Benza RL, Channick R, Vosswinkel R, Tapson V, 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.
- (114) Tapson VF, Torres F, Kermeen F, Keogh AM, Allen RP, Frantz RP, 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 J.* 2012; 142(6):1383-90.
- (115) Tapson VF, Jing ZC, Xu KF, Pan L, Feldman J, Kiely DG, 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-C2 Study): A Randomized Controlled Trial. *Chest.* 2013; 144(3):952-8.
- (116) Jing ZC, Parikh K, Pulido T, Jerjes-Sánchez C, White RJ, Allen R, 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.
- (117) Olschewski H, Simonneau G, Galie N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, et al. The AIR Study Group. Inhaled iloprost in severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347:322-9.
- (118) McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, Tapson VF, Murali S, Channick RN, 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.
- (119) Higenbottam T, Butt AY, McMahon A, Westerbeck R, Sharples L. Long-term intravenous prostaglandin (epoprostenol or iloprost) for treatment of severe pulmonary hypertension. *Heart.* 1998; 80:151-5.

- (120) Opitz CF, Wensel R, Winkler J, Halank M, Bruch L, Kleber FX, et al. Clinical efficacy and survival with first-line inhaled iloprost therapy in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2005; 26:1895-902.
- (121) Olschewski H, Hoeper MM, Behr J, Ewert R, Meyer A, Borst MM, et al. Long-term therapy with inhaled iloprost in patients with pulmonary hypertension. *Respir Med*. 2010; 104:731-40.
- (122) Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Vizza CD, Kneussl M, Manes A, et al. Effects of 2 beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39:1496-502.
- (123) Barst RJ, McGoon M, McLaughlin VV, Tapson V, Rich S, Rubin L, et al. For the Beraprost Study Group. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41:2119.
- (124) McLaughlin VV, Channick R, Chin KM, Frey A, Gaine S, Ghofrani A, et al. Effect of selexipag on morbidity/mortality in pulmonary arterial hypertension: results of the GRIPHON study. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 65(Suppl A):A380.
- (125) Simonneau G, Torbicki A, Hoeper MM, Delcroix M, Karlocai K, Galiè N, et al. Selexipag, an oral, selective prostacyclin receptor agonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2012; 40:874–80.
- (126) Lang I, Gomez-Sanchez M, Kneussl M, Naeije R, Escribano P, Skoro-Sajer N, et al. Efficacy of long-term subcutaneous treprostinil sodium therapy in pulmonary hypertension. *Chest* 2006; 129:1636-43.
- (127) Barst RJ, Galie N, Naeije R, Simonneau G, Jeffs R, Arneson C et al. Long-term outcome in pulmonary arterial hypertension patients treated with subcutaneous treprostinil. *Eur Respir J*. 2006; 28:1195-203.

- (128) Savarese G, Paolillo S, Costanzo P, D'Amore C, Cecere M, Losco T, et al. Do changes of 6-minute walk distance predict clinical events in patients with pulmonary arterial hypertension? A meta-analysis of 22 randomized trials. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 25: 60(13):1192-201.
- (129) Galie N, Alan L, Hinderliter MD, Torbicki A, Fourme T, Simonneau G, et al. Effects of the Oral Endothelin-Receptor Antagonist Bosentan on Echocardiographic and Doppler Measures in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41:1380–6.
- (130) Deng H, Wu J, So SP, Ruan KH. Identification of the residues in the helix F/G loop important to catalytic function of membrane-bound prostacyclin synthase. *Biochemistry* 2003; 42(19):5609–17.
- (131) Dogne JM, de Leval X, Hanson J, Frederich M, Lambermont B, Ghuyssen A, et al. New developments on thromboxane and prostacyclin modulators part I: thromboxane modulators. *Curr Med Chem.* 2004; 11(10):1223–41.
- (132) Ruan KH. Advance in understanding the biosynthesis of prostacyclin and thromboxane A<sub>2</sub> in the endoplasmic reticulum membrane via the cyclooxygenase pathway. *Mini Rev Med Chem.* 2004; 4(6):639–47.
- (133) Funk CD, Furci L, Moran N, Fitzgerald GA. Point mutation in the seventh hydrophobic domain of the human thromboxane A<sub>2</sub> receptor allows discrimination between agonist and antagonist binding sites. *Mol Pharmacol.* 1993; 44(5):934–9.
- (134) Benza RL, Gomberg-Maitland M, Naeije R, Arneson CP, et al. Prognostic factors associated with increased survival in patients with pulmonary arterial hypertension treated with subcutaneous treprostinil in randomized, placebo-controlled trials. *J Heart Lung Transplant.* 2011; 30(9):982-989.

- (135) Sadushi-Koliçi R, Skoro-Sajer N, Zimmer D, Bonderman D, Schemper M, Klepetko W, et al. Long-term treatment, tolerability, and survival with sub-cutaneous treprostinil for severe pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant*. 2012; 31(7):735-743.
- (136) Oreopoulos A, Padwal R, Kalantar-Zadeh K, Fonarow GC, Norris CM, McAlister FA, et al. Body mass index and mortality in heart failure: a meta-analysis. *Am Heart J*. 2008 Jul; 156(1):13-22.
- (137) Hu EC, He JG, Liu ZH, Ni XH, Zheng YG, Gu Q, et al. Survival advantages of excess body mass index in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Acta Cardiol*. 2014; 69(6):673-678.
- (138) Zafrir B, Adir Y, Shehadeh W, Shteinberg M, Salman N, Amir O, et al. The association between obesity, mortality and filling pressures in pulmonary hypertension patients; the "obesity paradox". *Respir Med*. 2013; 107(1):139-146.
- (139) Kawut SM, Horn EM, Berekashvili KK, Garofano RP, Goldsmith RL, Widlitz AC, et al. New predictors of outcome in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol*. 2005 Jan 15; 95(2):199-203.
- (140) Benza R, Gomberg-Maitland M, Naeije R, Arneson CP, Lang I. Prognostic factors associated with increased survival in patients with pulmonary arterial hypertension treated with subcutaneous treprostinil in randomized, placebo-controlled trials. *J Heart Lung Transplant* 2011; 4; 30(9):982-9.

## **XII ANEXOS**



## Anexo 1. VALORES DE REFERENCIA PARA DISTANCIA CAMINADA EN 6 MIN

Hombre:  $218 + (5,14 \times \text{talla}_{\text{cm}} - 5,32 \times \text{edad}^*) - (1,8 \times \text{peso}_{\text{kg}} + 51,31)$

Mujer:  $218 + (5,14 \times \text{talla}_{\text{cm}} - 5,32 \times \text{edad}^*) - (1,8 \times \text{peso}_{\text{kg}})$

- Ecuación de regresión de Enright<sup>26</sup>

Hombre :  $(7,57 \times \text{talla}_{\text{cm}}) - (5,02 \times \text{edad}^*) - (1,76 \times \text{peso}_{\text{kg}}) - 309 \text{ m}$

LIN = (valor de referencia - 153 m)

Mujer :  $(2,11 \times \text{talla}_{\text{cm}}) - (5,78 \times \text{edad}^*) - (2,29 \times \text{peso}_{\text{kg}}) + 667 \text{ m}$

LIN = (valor de referencia - 139 m)

\*Edad: en años

Ejemplos de valores de referencia según ecuación de Enright:

- Hombre de 50 años, talla 170 cm, peso 70 kg

V ref: 604 m (LIN 451 m)

- Mujer de 50 años, talla 160 cm, peso 60 kg

V ref: 578 m (LIN 439 m)

---

Vref: valor de referencia; LIN: límite inferior de normalidad



## ANEXO 2: HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

### PRUEBA DE 6 MINUTOS CAMINANDO

NOMBRE DEL PACIENTE:

.....

DIAGNOSTICO..... FECHA:

..... HORA: .....

EDAD: ..... PESO: ..... TALLA:

.....

CONSTANTES BASALES

CONSTANTES

DESPUES DE 6'

T.A.		T.A.	
F.C.		F.C.	
SAT.O2		SAT.O2	

DISTANCIA RECORRIDA: ..... metros.

BORG: .....

SINTOMAS DURANTE EL

EJERCICIO:.....

COMENTARIOS


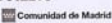
.....

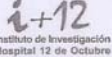
.....

.....



# ANEXO3. APROBACIÓN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA (CEIC)

 Hospital Universitario  
12 de Octubre  
 Comunidad de Madrid

 i+12  
Instituto de Investigación  
Hospital 12 de Octubre

Nº CEIC: 13/124

**INFORME DEL COMITÉ ETICO DE INVESTIGACION CLINICA**

Dña. MARIA UGALDE DIEZ, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario Doce de Octubre.

**CERTIFICA:**

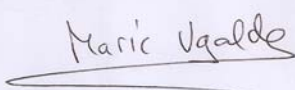
Que este Comité, en la reunión celebrada el día **23/04/2013**, ha evaluado los aspectos éticos del Proyecto de Investigación titulado:

**TRATAMIENTO CON TREPROSTINIL EN UN GRUPO DE PACIENTES CON HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR: EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD FUNCIONAL, LA HEMODINAMICA Y LA SUPERVIVENCIA Y SU TOLERABILIDAD A LARGO PLAZO. EXPERIENCIA EN UN CENTRO.**


Del cual el Dr. *Miguel Angel GOMEZ SANCHEZ*,  
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, cumpliendo los requisitos metodológicos necesarios, este Comité **INFORMA FAVORABLEMENTE** a la realización de dicho proyecto en este Centro.

Lo que firmo en Madrid, a 26 de abril de 2013,



Firmado: *Dra. Maria Ugalde Diez*  
Secretaria CEIC Hospital 12 de Octubre.

 COMITÉ ÉTICO DE  
INVESTIGACIÓN CLÍNICA  
*Hospital Universitario*  
*"12 de Octubre"*  
Madrid

---

Comité Etico Investigacion Clinica Hospital 12 de Octubre • Av. de Córdoba s/n 28041 Madrid  
Centro Actividades Ambulatoria, Bloque D, Planta 6ª • Telf. 91 779 26 15 • e-mail: ceic@h12o.es



