

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

**Valoración del remodelado vascular pulmonar mediante  
tomografía de coherencia óptica en pacientes con insuficiencia  
cardiaca avanzada**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**Jorge Martínez Solano**

DIRIGIDA POR

**Enrique Gutiérrez Ibañez**  
**Manuel Martínez-Sellés D'Oliveira Soares**  
**Francisco Jesús Fernández-Avilés Díaz**

Madrid

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**



Tesis doctoral

**Valoración del remodelado vascular pulmonar  
mediante tomografía de coherencia óptica en pacientes  
con insuficiencia cardiaca avanzada**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

Presentada por

**Jorge Martínez Solano**

Directores

*Enrique Gutiérrez Ibañez*

*Manuel Martínez-Sellés D'Oliveira Soares*

*Francisco Jesús Fernández-Avilés Díaz*



**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**



DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS MÉDICO-QUIRÚRGICAS

*Tesis doctoral*

**Valoración del remodelado vascular pulmonar  
mediante tomografía de coherencia óptica en pacientes  
con insuficiencia cardiaca avanzada**

***Jorge Martínez Solano***

DIRECTORES

***Enrique Gutiérrez Ibañez***

***Manuel Martínez-Sellés D'Oliveira Soares***

***Francisco Jesús Fernández-Avilés Díaz***

**Madrid, 2024**





*«I never lose. I either win or learn»*

Nelson Mandela



*Para mis padres y mi hermano*

*Para Andrea*

*Para Andrés*



# Agradecimientos

He tenido la suerte de coincidir con una larga lista de personas muy especiales que a lo largo de mi vida me han ayudado a convertirme en quien hoy soy. Tengo mucho que agradecer, desde la paciencia y estímulo constante de mis profesores en cada etapa educativa, pasando por el cariño y el apoyo de toda mi familia, hasta la comprensión de las horas robadas a mis amigos de siempre. No obstante, una serie de personas merecen especial mención en lo que atañe a esta Tesis Doctoral:

En primer lugar, al Dr. Enrique Gutiérrez que ha vivido conmigo los mejores y los «no tan buenos» momentos de este trabajo muy de cerca. Gracias por tu conocimiento y tu compromiso. Cómo no, al Dr. Manuel Martínez-Sellés, que tan generoso me confió este proyecto. Le agradezco que siempre valore mi talento y perdone mis flaquezas.

Al profesor Francisco Fernández-Avilés, a Paco, mi jefe, por hacerlo todo posible. Gracias por apostar por mi desarrollo profesional y no olvidaré tus lecciones sobre compromiso, capacidad y valentía.

Al Dr. Javier Bermejo, le estaré eternamente agradecido por hacer que todo funcione y transmitirme la importancia del rigor científico. Gracias por tu ejemplo y espero nuevos proyectos ilusionantes.

A todos mis compañeros de Cardiología del Hospital Gregorio Marañón, es un privilegio trabajar a vuestro lado. Me acuerdo particularmente del Dr. Carlos Ortiz, siempre con la mejor cara, eres uno de los padres de este proyecto y dejaste una huella imborrable en mí. Gracias por todo. Al Dr. Eduardo Zatarain, mi eterno tutor, gracias por tu paciencia y por transmitirme tu vocación. A los doctores Miriam Juárez y Iago Sousa, que sin su espejo no sería el cardiólogo que soy. Gracias por vuestra confianza y por enseñarme lo que no está en los libros. Ojalá pueda seguir contando siempre con vosotros para aprender, pero también para disfrutar tanto juntos. No me quiero olvidar de las secciones de Hemodinámica e Imagen, de las enfermeras de investigación y, por supuesto, del resto de centros colaboradores en el estudio. Muchas gracias a todos por vuestra inestimable ayuda.

A mis residentes pequeños y mayores, a mis coRs, a «*los macacos, los viruelos y los fibrilinos*». Por tantas horas juntos, dentro y fuera del hospital. Gracias por todo lo que me enseñáis cada día, gracias por ser mi nueva familia.

A mi hermano, por contagiarme sus pasiones, su optimismo y su forma de ser siempre parte de la solución. Gracias por transmitirme tu espíritu crítico. Gracias por ser el que nunca falla, el que siempre está ahí, mi mejor amigo y un segundo padre. A mi padre, por su confianza ciega. Por la serie de Fibonacci y el ajedrez. Gracias por enseñarme que, si nos caemos, toca levantarse. A mi madre, por su apoyo incondicional, su sacrificio y su ejemplo. Gracias por enseñarme que todo lo que merece la pena, cuesta mucho trabajo. Junto a mi hermano, os debo mi educación, que es la mejor herencia. Os debo también la convicción de que más vale perder dinero o tiempo que arrepentirse de no haber perseguido un sueño. Gracias por todo, no me faltéis nunca.

A mi pequeño Andrés que, sin saberlo aún, eres la luz de cada día. Haces que todo merezca la pena y que descubriera una nueva forma de amor y felicidad antes inimaginable.

A «*Andre*», este trabajo también podría llevar tu firma. Gracias por revolucionarlo todo, llenarme de vida e ilusión. Gracias por cambiarme la suerte. Quédate siempre a mi lado.



# Índice abreviado

Agradecimientos.....	IX
Índice abreviado .....	XIII
Índice general.....	XV
Abreviaturas .....	XIX
Resumen .....	XXI
Abstract .....	XXVII
Fuentes de financiación .....	XXXIII
Índice de tablas .....	XXXV
Índice de figuras .....	XXXVII
Índice de ecuaciones.....	XXXIX
1. INTRODUCCIÓN.....	41
2. HIPÓTESIS.....	81
3. OBJETIVOS.....	83
4. MÉTODOS.....	87
5. RESULTADOS .....	95
6. DISCUSIÓN.....	111
	XIII

7.	CONCLUSIONES .....	127
8.	BIBLIOGRAFÍA.....	129
	Apéndice. Artículos científicos publicados a raíz del estudio. ....	151

# Índice general

Agradecimientos.....	IX
Índice abreviado .....	XIII
Índice general.....	XV
Abreviaturas .....	XIX
Resumen .....	XXI
Introducción:.....	XXI
Métodos .....	XXIII
Resultados .....	XXIV
Conclusiones.....	XXV
Abstract .....	XXVII
Background.....	XXVII
Methods .....	XXIX
Results .....	XXIX
Conclusions.....	XXXI
Fuentes de financiación .....	XXXIII

Índice de tablas .....	XXXV
Índice de figuras .....	XXXVII
Índice de ecuaciones.....	XXXIX
1. INTRODUCCIÓN.....	41
1.1 Importancia de la circulación pulmonar en la insuficiencia cardiaca .....	41
1.1.1 Perspectiva histórica .....	41
1.1.2 Definición actual.....	45
1.1.3 Epidemiología.....	46
1.1.4 Clasificación de la insuficiencia cardiaca .....	48
1.1.5 Clasificación de la hipertensión pulmonar .....	50
1.1.6 Fisiopatobiología e historia natural.....	53
1.2 La hipertensión pulmonar en la insuficiencia cardiaca avanzada .....	58
1.2.1 Concepto de insuficiencia cardiaca avanzada y opciones terapéuticas.....	58
1.2.2 Impacto de la hipertensión pulmonar del receptor en el postrasplante cardiaco .....	61
1.3 Valoración del remodelado vascular pulmonar.....	63
1.3.1 Aproximación no invasiva al diagnóstico de la hipertensión pulmonar, función ventricular derecha e insuficiencia tricúspide 63	

1.3.2	Evaluación de la hipertensión pulmonar: el cateterismo cardiaco derecho.....	68
1.3.3	Limitaciones del cateterismo cardiaco derecho.....	74
1.3.4	Valoración morfológica de la hipertensión pulmonar: la tomografía de coherencia óptica .....	75
1.3.5	Evidencia actual sobre la valoración del remodelado vascular pulmonar mediante tomografía de coherencia óptica.....	79
2.	HIPÓTESIS.....	81
3.	OBJETIVOS.....	83
3.1	Objetivo general .....	83
3.2	Objetivos específicos.....	83
4.	MÉTODOS.....	87
4.1	Consideraciones éticas .....	87
4.2	Diseño experimental.....	87
4.2.1	Descripción.....	87
4.2.2	Criterios de inclusión .....	88
4.2.3	Criterios de exclusión .....	89
4.2.4	Seguimiento clínico de los pacientes .....	89
4.3	Estudio hemodinámico y OCT pulmonar .....	90
4.4	Análisis y mediciones obtenidas por OCT pulmonar .....	91
4.5	Manejo de los datos .....	92

4.6	Análisis estadístico .....	93
5.	RESULTADOS .....	95
5.1	Descripción de la muestra .....	95
5.2	Seguridad del procedimiento .....	96
5.3	Estudio de reproducibilidad .....	97
5.4	Asociación de la OCT pulmonar con datos clínicos y hemodinámicos .....	98
5.5	Asociación de la OCT pulmonar con el pronóstico .....	105
6.	DISCUSIÓN.....	111
6.1	El eterno enigma de la circulación pulmonar .....	111
6.2	El reto de cuantificar el remodelado vascular pulmonar .....	116
6.3	OCT pulmonar hasta la actualidad .....	119
6.4	Implicaciones de los resultados.....	120
6.5	Limitaciones de los resultados.....	124
7.	CONCLUSIONES .....	127
8.	BIBLIOGRAFÍA.....	129
	Apéndice. Artículos científicos publicados a raíz del estudio. ....	151

# Abreviaturas

INTERMACS: Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support.

NYHA: New York Heart Association.

OCT: tomografía de coherencia óptica.

TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion.

UW: unidades Wood.



# Resumen

## Introducción:

La insuficiencia cardíaca es un síndrome clínico consecuencia de la incapacidad del corazón para suplir los requisitos del organismo o la necesidad de aumentar las presiones de llenado para conseguirlo. Se trata de uno de los principales problemas de salud pública en la actualidad con una mortalidad anual alrededor del 14% y constituye la primera causa de hospitalización en España, representando el 3% de todo el gasto sanitario. Su prevalencia sigue aumentando debido al envejecimiento poblacional y a los avances en el tratamiento de diferentes cardiopatías, convirtiéndolas en enfermedades crónicas que evolucionan a insuficiencia cardíaca como vía final común.

Generalmente se acepta que la transmisión retrógrada de las presiones de llenado izquierdas produce inicialmente una hipertensión pulmonar poscapilar aislada o pasiva. Con el paso del tiempo, este daño alveolo-capilar repetido en el lecho vascular pulmonar conduce a la disfunción endotelial con activación de vías proinflamatorias y de proliferación de la matriz extracelular generando un remodelado vascular global con hiperplasia de la túnica media, muscularización de las arteriolas, vasos linfáticos y vénulas junto con fibrosis de la íntima. La hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatía izquierda o del grupo 2 es la

forma más frecuente de hipertensión pulmonar (65-80%) y está presente en más de la mitad de los pacientes con insuficiencia cardiaca. De esta forma, la hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatía izquierda no es un mero marcador de estadios avanzados, sino que adquiere un curso evolutivo independiente de la cardiopatía de base y produce síntomas más graves, mayor riesgo de reingreso hospitalario y, finalmente, disfunción ventricular derecha y peor supervivencia.

Mientras que los avances en nuevas herramientas diagnósticas y terapias farmacológicas crecen exponencialmente para las diferentes formas de cardiopatía, aún existe gran incertidumbre acerca de los mecanismos que conducen al desarrollo de hipertensión pulmonar en estos pacientes y su diagnóstico certero con la consiguiente ausencia de dianas terapéuticas específicas. Este hecho es especialmente relevante para los pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada, que suponen un 5-10% del total de pacientes con insuficiencia cardiaca. Este escenario clínico se caracteriza por la ausencia de respuesta al tratamiento convencional, con un pronóstico ominoso cuya mediana de supervivencia inferior al año. En este contexto, presumiblemente todos los casos desarrollan hipertensión pulmonar y caracterizarla es de vital importancia para evaluar su candidatura a trasplante cardiaco y asistencia ventricular, las únicas opciones terapéuticas disponibles.

En la actualidad, este estudio hemodinámico se realiza a través de un cateterismo cardiaco derecho. No obstante, presenta múltiples limitaciones al tomar medidas indirectas, asumir un modelo de flujo continuo y existir grandes variaciones en función de la situación hemodinámica del paciente (volemia, tratamiento inotrópico...). Además, diferentes estudios han cuestionado su

utilidad en pacientes con insuficiencia cardiaca y sometidos a trasplante cardiaco. Por su parte, la valoración del remodelado vascular arterial pulmonar mediante tomografía de coherencia óptica (OCT), una técnica de imagen intravascular ha presentado buena correlación con los parámetros hemodinámicos clásicos obtenidos mediante cateterismo convencional en estudios recientes de pacientes con diferentes formas de hipertensión pulmonar. Sin embargo, existe escasa evidencia sobre si es factible y útil en la hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatía izquierda y no hay datos sobre su valor pronóstico en este contexto.

## **Métodos**

El proyecto OCTOPUS-CHF (*Optical Coherence Tomography Observation of Pulmonary Ultra-Structural Changes in Heart Failure*) se trata de un estudio observacional y prospectivo que ha reclutado 100 pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada evaluados para trasplante cardiaco en diferentes hospitales españoles de tercer nivel. Todos los pacientes se sometieron a un cateterismo derecho durante el cual se realizó OCT de una rama subsegmentaria arterial pulmonar. Los datos clínicos basales y del seguimiento a un año, parámetros ecocardiográficos y resultados del cateterismo fueron enviados anonimizados al centro coordinador para su análisis. Las grabaciones de OCT también se enviaron anonimizadas al centro coordinador donde realizaría las mediciones un cardiólogo intervencionista experto en OCT, cegado a los resultados hemodinámicos. Un segundo operador llevó a cabo las medidas

en 20 muestras seleccionadas aleatoriamente para realizar un análisis de concordancia. El grosor intimal fue la variable principal del estudio.

El objetivo general de este estudio es evaluar si existe relación entre los datos morfológicos de remodelado vascular obtenidos mediante OCT pulmonar y el estudio funcional convencional realizado a través de cateterismo de la hipertensión pulmonar en pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada. Además, busca evaluar su valor pronóstico a través de la relación entre los datos de la OCT pulmonar y la supervivencia o reingresos por insuficiencia cardiaca en el seguimiento a un año.

## **Resultados**

La OCT pulmonar pudo ser realizada y adecuadamente analizada en 90 pacientes. Fue un procedimiento factible y seguro, tan sólo tres pacientes presentaron complicaciones que obligaron a detenerlo (un edema agudo de pulmón y dos arritmias ventriculares sostenidas que precisaron cardioversión) pero que se resolvieron sin secuelas posteriores. La mediana de edad de la muestra fue 57,50 años [rango intercuartílico (RIC) 48,75-63,25] y 71 pacientes eran hombres (78,88%). La cardiopatía subyacente más frecuente era la miocardiopatía dilatada no isquémica [33 pacientes (36,66%)]. Los pacientes con un grosor intimal mayor de 0,25 mm presentaron presiones pulmonares medias y resistencias vasculares significativamente superiores (37,00 frente a 25,00 mmHg;  $P=0,004$  y 3,44 frente a 2,08 uW;  $P=0,017$  respectivamente). El grosor intimal se correlacionó significativamente con la medición invasiva mediante cateterismo derecho de la presión arterial pulmonar media, las resistencias

vasculares pulmonares y el gradiente transpulmonar (R de 0,41; 0,27 y 0,49 respectivamente). Sobre los parámetros no invasivos de estimación de la hipertensión pulmonar, el grosor intimal se correlacionó significativamente con la presión sistólica arterial pulmonar, el tiempo de aceleración pulmonar y el acoplamiento ventrículo-arterial (R de 0,42; 0,27 y 0,49 respectivamente).

Un total de 10 pacientes (11,10%) falleció por insuficiencia cardiaca progresiva antes del trasplante cardiaco. Del resto, 50 pacientes se sometieron a trasplante cardiaco (55,60%), de los cuales nueve fallecieron en el primer año postrasplante. Entre los pacientes con y sin eventos en el seguimiento (muerte o reingreso por insuficiencia cardiaca pre o postrasplante) no hubo diferencias en cuanto a datos ecocardiográficos, parámetros del cateterismo derecho ni OCT pulmonar [presión sistólica arterial pulmonar estimada por ecocardiograma de 42,00 mmHg (RIC de 30,30-50,00) frente a 47,00 mmHg (RIC de 34,60-59,50);  $P=0,79$ , resistencias vasculares pulmonares de 2,20 uW (RIC 1,30-3,70) frente a 2,00 uW (RIC 1,40-3,20);  $P=0,99$  y un grosor intimal de  $0,20\pm 0,50$  mm frente a  $0,20\pm 0,60$  mm;  $P=0,87$ ]. Entre los pacientes trasplantados la mortalidad y los reingresos por insuficiencia cardiaca postrasplante no se relacionaron con mayor grosor intimal (Logrank  $P=0,90$ ). En la muestra global, la supervivencia sin requerir trasplante cardiaco presentó cierta tendencia hacia menor grosor intimal, aunque no fue estadísticamente significativa (Logrank  $P=0,10$ ).

## **Conclusiones**

En una muestra seleccionada de pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada evaluados para trasplante cardiaco, la valoración morfológica directa

del remodelado vascular mediante OCT pulmonar es factible, segura y está significativamente asociada con los datos hemodinámicos clásicos obtenidos mediante cateterismo derecho. No obstante, el remodelado vascular pulmonar no se asoció con la supervivencia al año ni con los reingresos por insuficiencia cardiaca tanto en el periodo pre como postrasplante.

# Abstract

## Background

Heart failure is a clinical syndrome produced when the heart increases filling pressures to pump enough blood to meet the body's needs or is directly unable to keep the cardiac output required. Currently, the health burden of heart failure is of major concern worldwide as it constitutes the first cause of hospital admission in Spain, accounting for a 3% of the healthcare expenditure with an annual mortality rate around 14%. Its prevalence keeps rising due to population aging and an increased survival of coronary, valvular, myocardial, and congenital heart diseases becoming chronic conditions that result in heart failure as their final common pathway.

It is widely accepted that a passive increase in left-side filling pressures constitutes the first stage, also known as isolated postcapillary pulmonary hypertension. Later, repeated alveolo-capillary injuries lead to global remodeling of the pulmonary vascular bed that develops hyperplasia of tunica media, muscularization of arterioles and veins together with fibrosis of tunica intima.

Pulmonary hypertension secondary to left-heart disease is the leading cause of pulmonary hypertension (65-80%), affecting over 50% patients with heart failure. Pulmonary hypertension secondary to left-heart disease is

independently associated with more severe symptoms, higher risk of hospital readmission, and, eventually, right ventricle dysfunction and worse survival.

While advances in diagnostic tools and pharmacological therapies are exponentially growing for every form of heart disease, there is still great uncertainty about the mechanisms underlying the development of pulmonary hypertension and, therefore, an accurate technique for vascular remodeling assessment and specific therapeutic targets is still lacking. This is particularly relevant for patients with advanced heart failure, this subset comprises an estimated 5-10% of the overall heart failure population. Advanced heart failure patients show poor response to heart failure therapies and their short-term prognosis is dismal. Pulmonary hypertension virtually develops in all the patients with advanced heart failure and their thorough characterization is key for heart transplant and left-ventricle assist devices evaluation since these are the only therapeutic choices at this point.

Right heart catheterization remains the gold standard for the analysis of pulmonary circulation hemodynamics, but it is limited by interpretation variability, several technical drawbacks, a steady-flow view, and high load-dependency (volume status, inotropic treatment...). Furthermore, different studies in patients undergoing heart transplantation questioned its true association with outcomes in this setting. Recently, OCT has emerged as a diagnostic tool for vascular remodeling providing good correlation with right heart catheterization results in different subtypes of pulmonary hypertension. However, evidence regarding pulmonary OCT feasibility and accuracy in pulmonary hypertension secondary to left-heart disease is scarce and there are no studies about its prognostic value in this field.

## Methods

The OCTOPUS-CHF (*Optical Coherence Tomography Observation of Pulmonary Ultra-Structural Changes in Heart Failure*) project is an observational and prospective study that recruited 100 patients with advanced heart failure evaluated for heart transplantation in different third-level hospital from Spain. All patients underwent right heart catheterization with OCT evaluation of a subsegmentary pulmonary artery. Baseline and one-year follow-up clinical data, echocardiographic parameters and right heart catheterization results were anonymized and sent to the coordinating center for analysis. OCT recordings were also anonymously sent to the coordinating center where an experienced interventional cardiologists measured them, blinded to the hemodynamic data. Another operator measured 20 pulmonary OCT studies randomly selected to perform a concordance analysis. Wall thickness was the main variable of the study. Our aim was to evaluate the association between pulmonary vascular remodeling assessment with OCT and right heart catheterization data. Furthermore, we aimed to study its prognosis value through the relationship with survival and heart failure admission before and after heart transplantation in a one-year follow-up period.

## Results

OCT could be performed and properly analyzed in 90 patients. OCT was feasible and safe as only three cases had complications leading to a premature ending of the procedure (2 ventricular arrhythmias requiring cardioversion, 1

pulmonary edema) without further relevance. Median age was 57.50 years [interquartile range (IQR) 48.75-63.25 years] and 71 (78.88%) were men. The most frequent underlying heart conditions was non-ischemic dilated cardiomyopathy (33 patients [36.66%]). Vascular wall thickness significantly correlated with mean pulmonary artery pressure, pulmonary vascular resistance and transpulmonary gradient (R coefficient=0.41, 0.27 and 0.32 respectively). Non-invasively estimation of pulmonary artery systolic pressure, acceleration time, and right ventricle-pulmonary artery coupling also correlated with wall thickness (R coefficient of 0.42, 0.27 and 0.49 respectively). Patients with a wall thickness over 0.25 mm presented significantly higher mean pulmonary pressures (37.00 vs 25.00 mmHg; P =0.004) and pulmonary vascular resistance (3.44 vs 2.08 WU; P =0.017).

A total of 10 patients (11.10 %) died due to worsening heart failure before heart transplantation, 50 underwent heart transplant (55.60%) and 9 died in the first year after transplant. Patients with and without events (mortality or heart failure hospitalization) had similar data from echocardiography, right heart catheterization, and pulmonary OCT (median estimated pulmonary artery systolic pressure of 42.00 mmHg, IQR 30.30-50.00 vs. 47.00 mmHg, IQR 34.60-59.50; P=0.79, median pulmonary vascular resistance 2.20 Wood units, IQR 1.30-3.70 vs. 2.00 Wood units, IQR 1.40-3.20; P=0.99, median pulmonary artery wall thickness  $0.20\pm 0.50$  mm vs.  $0.20\pm 0.60$  mm; P=0.87). Mortality and heart failure admission after heart transplant was not associated with greater wall thickness among patients who underwent heart transplant (Logrank P=0.90). Survival free of heart transplant showed a non-statistically significant tendency towards lower wall thickness (Logrank P=0.10).

## Conclusions

In a selected sample of advanced heart failure patients evaluated for heart transplantation, direct morphological assessment of pulmonary vascular remodeling is feasible and can be safely performed with OCT. It has the potential to emerge as a new diagnostic tool for pulmonary hypertension secondary to left-heart disease as it is significantly correlated with right heart catheterization parameters. However, pulmonary vascular remodeling was not associated with survival and heart failure admissions (both before and after heart transplant).



## **Fuentes de financiación**

La presente Tesis Doctoral se ha financiado a través del instituto de Salud Carlos III (PI18/00254) y los fondos europeos para el desarrollo a través del CIBER-CV (CB16/11/00502).

El doctorando ha disfrutado de los siguientes contratos de investigación: beca de investigación posMIR de promoción a la investigación (Fundación de Investigación Biomédica Gregorio Marañón, 2022) y contrato predoctoral de formación en investigación (FI22/00165, 2023).



## Índice de tablas

Tabla 1. Síntomas y signos frecuentes en la presentación de insuficiencia cardiaca descompensada. ....	46
Tabla 2. Estadios de la insuficiencia cardiaca (IC) .....	49
Tabla 3. Definición y clasificación de la insuficiencia cardiaca .....	50
Tabla 4. Clasificación etiológica de la hipertensión pulmonar. ....	52
Tabla 5. Clasificación hemodinámica de la hipertensión pulmonar. ....	53
Tabla 6. Definición de insuficiencia cardiaca avanzada .....	59
Tabla 7. Clasificación INTERMACS para pacientes con insuficiencia cardiaca crónica.....	61
Tabla 8. Características basales de los pacientes del estudio. ....	96
Tabla 9. Diferencias en la muestra en función de la presencia o ausencia de engrosamiento intimal significativo.....	103
Tabla 10. Diferencias en la muestra en función de la presencia o ausencia de resistencias vasculares pulmonares elevadas. ....	104
Tabla 11. Análisis de regresión logística multivariado entre los predictores del combinado de muerte o reingreso por IC. ....	105

Tabla 12. Características clínicas, ecocardiográficas, hemodinámicas y morfológicas en función del desarrollo de eventos en el seguimiento.....	108
Tabla 13. Resultados de los pacientes sometidos a trasplante cardiaco .....	109

# Índice de figuras

Figura 1. Modelo de circulación de Galeno (A), Miguel Servet y Colombo (B) y William Harvey (C).....	43
Figura 2. Esquema simplificado de la relación entre las cavidades cardiacas y la circulación pulmonar.....	54
Figura 3. Estimación de la presión sistólica de arteria pulmonar mediante ecocardiograma Doppler.....	64
Figura 4. Datos indirectos de hipertensión pulmonar por ecocardiograma Doppler. ....	66
Figura 5. Catéter de Swan-Ganz.....	71
Figura 6. Representación esquemática de la secuencia de un estudio hemodinámico mediante cateterismo cardiaco derecho .....	71
Figura 7. Ejemplo de imagen de OCT coronaria .....	77
Figura 8. Diferentes ejemplos de OCT pulmonar. ....	79
Figura 9. Diagrama de flujo del diseño del estudio y variables recogidas. ....	88
Figura 10. OCT pulmonar de una rama arterial subsegmentaria. ....	91
Figura 11. A: Gráfico de Bland-Altman mostrando los resultados del análisis de concordancia.....	97

Figura 12. Correlación de Pearson entre los parámetros morfológicos de remodelado vascular pulmonar (grosor intimal) y los hallazgos ecocardiográficos.....	99
Figura 13. Diagrama de cajas mostrando la relación entre el grosor intimal y el acoplamiento ventrículo-arterial .....	99
Figura 14. Asociación del grosor intimal con los principales parámetros hemodinámicos.....	100
Figura 15. Asociación del área del grosor intimal (GI) indexada con los principales parámetros hemodinámicos.....	101
Figura 16. Curva de características operativas del receptor (COR) .....	102
Figura 17. Curva de Kaplan-Meier mostrando las diferencias en cuanto a mortalidad global al año de seguimiento.....	106
Figura 18. Curva de Kaplan-Meier mostrando las diferencias en cuanto a muerte o necesidad de trasplante cardiaco al año de seguimiento .	106
Figura 19. Curva de Kaplan-Meier mostrando las diferencias en cuanto a muerte o IC postrasplante.....	107

## Índice de ecuaciones

Ecuación 1. Ecuación simplificada de Bernoulli. ....	64
Ecuación 2. Cálculo del gradiente transpulmonar. ....	71
Ecuación 3. Cálculo del gradiente diastólico pulmonar. ....	71
Ecuación 4. Cálculo del gasto cardiaco.....	72
Ecuación 5. Fórmula de Fick para el gasto cardiaco.....	72
Ecuación 6. Cálculo de las resistencias vasculares pulmonares.....	73
Ecuación 7. Cálculo de la complianza arterial pulmonar. ....	74
Ecuación 8. Cálculo del grosor intimal mediante los datos obtenidos por OCT pulmonar. ....	92
Ecuación 9. Cálculo del área de grosor de la pared vascular mediante los datos obtenidos por OCT pulmonar. ....	92
Ecuación 10. Cálculo mediante OCT pulmonar del grosor intimal indexado por el tamaño del vaso.....	92
Ecuación 11. Cálculo mediante OCT pulmonar del área de grosor intimal indexada por el tamaño del vaso. ....	92



# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1 Importancia de la circulación pulmonar en la insuficiencia cardiaca

### 1.1.1 Perspectiva histórica

Durante siglos la circulación pulmonar permaneció como una incógnita pese a múltiples descripciones y teorías basadas en disecciones anatómicas. De esta forma, el modelo galénico fue concebido como un dogma incuestionable a lo largo de más de 1400 años hasta el desarrollo del método científico durante el Renacimiento. Quizás el personaje histórico más destacado fue Sir William Harvey, conocido como el creador de la fisiología cardiovascular desde su obra *«Exercitatio anatomica de motu cordis et sanguinis in animalibus»* (1628) donde postula que *«el ventrículo derecho está pensado para enviar sangre a través de los pulmones y no simplemente para nutrirlos»*.<sup>1,2</sup>

Cronológicamente cabe destacar, en primer lugar, a Hipócrates (460 – 377 a.C), reconocido como el padre de la Medicina. Él la estableció como una disciplina intelectual, alejada del pensamiento mitológico, y desarrolló el concepto de salud humana como una situación de equilibrio entre los cuatro humores corporales (homeostasis). Posteriormente, Claudio Galeno (130-199

d.C), investigador y filósofo griego que acabó trabajando como médico de emperadores romanos, describió su teoría combinando el paradigma de los cuatro humores hipocráticos y sus conocimientos anatómicos adquiridos tras múltiples disecciones animales. Según Galeno, el hígado formaba la «*sangre natural*» a través del alimento que recibía por la porta. En este modelo, el ventrículo derecho se comunicaba con el ventrículo izquierdo a través de unos poros invisibles y, en el ventrículo izquierdo, se mezclaría la «*sangre natural*» de las cavas con el aire procedente de los pulmones para constituir la «*sangre vital*» o «*sangre espiritual*» y distribuirla por el organismo.<sup>1</sup>

El estancamiento científico que tuvo lugar durante la Edad Media asumió la doctrina galénica en occidente hasta el Renacimiento. El español Miguel Servet (1509-1553) fue el primero en desafiar la noción galénica en el occidente cristiano en su libro «*Christianismi Restitutio*» (Restitución del Cristianismo), lo que le costó ser condenado a muerte por herejía. Justifica el paso de la sangre por los pulmones, donde cambia de color y posteriormente se disemina el alma por todo el cuerpo, tratándose de un texto con más impulso filosófico que científico.<sup>2</sup> En este momento histórico fue fundamental el papel de la universidad de Padua, que se erigió como la cuna del cambio. Destacó la figura de Andrea Vesalio (1514-1564), quien tras sistemáticos y minuciosos estudios anatómicos llegó a publicar su obra maestra en 1543 «*De humani corporis fabrica*» cuestionando la existencia de los poros interventriculares descritos por Galeno. En esa misma escuela de Medicina, inspirado, entre otros, por su profesor Galileo, fue Harvey quien estableció definitivamente el cambio de paradigma. Puso al corazón por primera vez como centro del sistema circulatorio, en contraposición al hígado como se pensaba. Lo demostró basado en su

experimento de los torniquetes, donde habló de un circuito pulsátil, que debía ser cerrado, en el que la sangre pasaría por los pulmones para llegar posteriormente al ventrículo izquierdo (ver figura 1).<sup>1</sup>

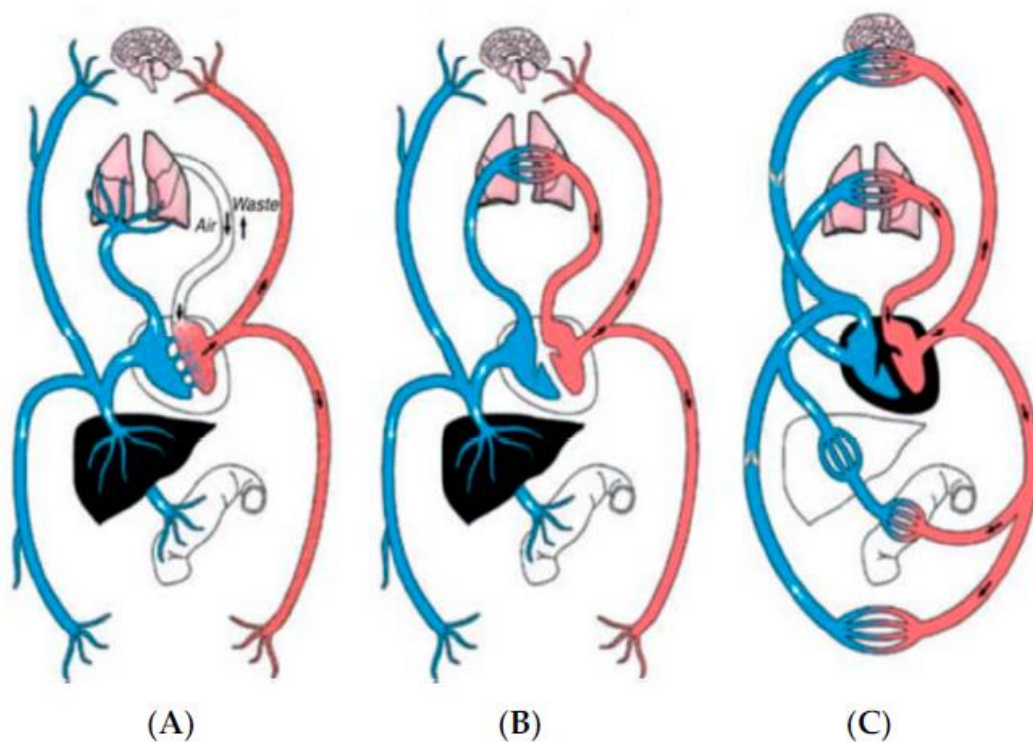


Figura 1. Modelo de circulación de Galeno (A), Miguel Servet y Colombo (B) y William Harvey (C). Figura tomada de El-Maghawry 2014<sup>2</sup>.

Curiosamente, tres siglos antes el médico sirio Ibn al-Nafis (1213-1288) había negado la existencia de los poros interventriculares basándose en estudios anatómicos. Así lo explicaba en su «*Comentario al canon de anatomía de Avicena*», redescubierto en 1924 en la biblioteca estatal prusiana de Berlín. Argumentaba que precisamente el septo interventricular era grueso e impermeable para evitar el paso de «malos espíritus» al ventrículo izquierdo, considerado por la noción galénica como una cavidad sagrada que haría llegar el alma a los tejidos. También describió con precisión la circulación coronaria e intuyó la existencia de microcomunicaciones entre la *vena arteriosa* (arteria pulmonar) y el pulmón, recogidas posteriormente por la *arteria venosa* (vena

pulmonar). Ibn al-Nafis fue un polímata influyente en la época que escribió uno de los tratados más voluminosos atribuidos a un único autor. Sin embargo, no se han documentado referencias a su obra entre los investigadores más destacados posteriores (Vesalio, Colombo, Malpighi, Servet, Harvey...).<sup>2</sup>

Durante los tres siglos sucesivos surgió interés por la fisiología del intercambio gaseoso, la hemoglobina o su relación con la circulación. Destaca la gran contribución de Marcelo Malpighi (1628-1694) al ser el primero en describir al microscopio la existencia de los capilares pulmonares y del patólogo alemán Ernst von Romberg, que concibió por primera vez en 1891 la «*esclerosis idiopática de las arterias pulmonares*» en una autopsia.

El lecho vascular pulmonar era difícilmente accesible y no fue hasta mediados del siglo XX cuando se comenzó a profundizar en su conocimiento a través del desarrollo del cateterismo cardiaco derecho. Tal es así, que el ventrículo derecho ha sido considerado como una cámara menor hasta hace escasos años. El hecho de que la cirugía de Fontan fuera factible a corto-medio plazo apoyó esta concepción, donde el ventrículo derecho era un mero conducto anatómico y tanto su estudio, como el de la circulación pulmonar, fueron descuidados.<sup>1</sup>

En la actualidad se empieza a conocer la importancia real de la hipertensión pulmonar. Existen varios tipos y el más frecuente con diferencia es la hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatía izquierda o hipertensión pulmonar del grupo 2. La presencia de hipertensión pulmonar en pacientes con insuficiencia cardíaca se asocia de forma independiente a peor tolerancia clínica, mayor riesgo de reingreso hospitalario, fracaso de ventrículo derecho y aumento

de mortalidad. Esto cobra especial relevancia en pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada o refractaria cuyo pronóstico a corto plazo es ominoso. No obstante, aún no contamos con dianas terapéuticas específicas para la hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatía izquierda y las herramientas disponibles para el manejo de estos pacientes son muy limitadas. Como consecuencia, el trasplante cardiaco se ha establecido como el tratamiento estándar de la insuficiencia cardiaca avanzada. Múltiples avances han tenido lugar desde que se superó una fase inicial técnica que permitió a Christian Barnard llevar a cabo el primer caso en 1967. Sin embargo, no fue hasta el desarrollo de la inmunosupresión y el conocimiento de la inmunobiología del rechazo cuando realmente se pudo consolidar como una terapia efectiva y duradera. Posteriormente, a finales del siglo XX, se hicieron patentes nuevos retos tanto en la supervivencia a largo plazo; especialmente la enfermedad vascular del injerto o el aumento de incidencia de tumores; como en la mortalidad en el primer año del trasplante cardiaco; destacando las infecciones, el fracaso primario del injerto o el fallo de ventrículo derecho. La presencia de hipertensión pulmonar significativa en el donante aumenta exponencialmente el riesgo de fracaso ventricular derecho y mortalidad en el primer año.<sup>3</sup>

De esta forma, pese a siglos de investigación, la valoración e implicaciones de la hipertensión pulmonar sigue estando llena de interrogantes.

### **1.1.2 Definición actual**

La insuficiencia cardiaca es un síndrome clínico (tabla 1) producido por alteraciones estructurales y funcionales por las que el corazón presenta un gasto

cardiaco incapaz de suplir los requisitos del organismo o requiere presiones de llenado intracavitarias aumentadas para mantenerlo.<sup>4</sup>

*Tabla 1. Síntomas y signos frecuentes en la presentación de insuficiencia cardiaca descompensada. Adaptado de Thibodeau et al. 2018.<sup>5</sup>*

SÍNTOMAS	SIGNOS
<i>Relacionados predominantemente con sobrecarga de volumen o congestión venosa</i>	
Disnea (de esfuerzo, ortopnea, disnea paroxística nocturna, bendopnea) Tos Distensión abdominal Saciedad precoz o anorexia	Ganancia ponderal Presión venosa yugular elevada Reflujo hepatoyugular Presencia de tercer y cuarto ruido Crepitantes húmedos Semiología de derrame pleural Hepatomegalia Ascitis Edemas en miembros inferiores
<i>Relacionados predominantemente con bajo gasto cardiaco o hipoperfusión</i>	
Mareo y sudoración de esfuerzo o posprandial Confusión, somnolencia, dificultad concentración Fatigabilidad Caquexia cardiaca	Extremidades frías Relleno capilar enlentecido Palidez y sudoración Pulso alternante Escasa amplitud de pulso Respiración de Cheyne-Stokes
<i>Otros</i>	
Palpitaciones	Soplos cardiacos sistólicos y diastólicos

La hipertensión pulmonar, por su parte, constituye un estado hemodinámico y fisiopatológico complejo que traduce la presencia de una resistencia vascular pulmonar elevada y puede ser originada por diferentes procesos patológicos. Se define actualmente por una presión pulmonar arterial media > 20 mmHg acompañada de resistencias vasculares pulmonares elevadas o presiones de llenado izquierdas aumentadas, todo ello medido en reposo mediante cateterismo derecho.<sup>6</sup>

### 1.1.3 Epidemiología

La insuficiencia cardiaca es uno de los principales problemas de salud pública en la actualidad, presentando elevada morbimortalidad y coste sanitario

asociados.<sup>7</sup> Afecta al menos a 26 millones de personas en todo el mundo y se estima que supone el 10% de todo el coste sanitario en los Estados Unidos de América.<sup>8</sup> Actualmente, la incidencia de insuficiencia cardiaca en Europa es de 5/1000 personas-año en adultos.<sup>9</sup> La prevalencia de insuficiencia cardiaca en nuestro país ronda el 1% y hasta el 8,8% en mayores de 74 años,<sup>10</sup> datos superponibles a los de los últimos registros norteamericanos.<sup>7</sup> En España es la primera causa de hospitalización en mayores de 65 años y representa el 3% de todo el gasto sanitario.<sup>11</sup>

Su prevalencia es progresivamente mayor debido a dos hechos fundamentales. Por un lado, el envejecimiento de la población. La prevalencia de insuficiencia cardiaca aumenta con la edad, siendo del 1% en menores de 55 años y hasta el 10% en mayores de 70 años. Por otra parte, los avances en el tratamiento de las miocardiopatías y la enfermedad coronaria y valvular traen consigo una reducción de la mortalidad de estas cardiopatías que, con los años acumulan un mayor número de pacientes que evolucionan hacia insuficiencia cardiaca crónica, como vía final común de todas las enfermedad cardiacas.<sup>12,13</sup>

Estudios basados en el número de hospitalizaciones infieren una prevalencia del 50% de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo preservada,<sup>7</sup> pero teniendo en cuenta globalmente a todos los pacientes el ESC Long-Term Registry estima un 60% de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección deprimida, 24% de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección ligeramente reducida y 16% insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada.<sup>14</sup> Entre todos los pacientes con insuficiencia cardiaca la proporción de mujeres es ligeramente superior al 50% con diferentes

etiologías, presentando menor probabilidad de cardiopatía isquémica subyacente y mayor proporción de fracción de eyección preservada y edad avanzada.<sup>15</sup> La mortalidad al año es del 8,8% para la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida y 6,6% para la preservada según el ESC Long-Term Registry y del 14,3% anual según un estudio realizado en España.<sup>10</sup>

Entre el 65 y el 80% de los casos de hipertensión pulmonar son del grupo 2 o asociado a cardiopatía izquierda.<sup>16</sup> Es difícil determinar la proporción exacta de pacientes con hipertensión pulmonar entre aquellos con insuficiencia cardiaca y depende del método diagnóstico utilizado. En la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida ronda el 40-72% mientras que en la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada del 36 al 83%.<sup>17</sup> El desarrollo de hipertensión pulmonar en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica se asocia a síntomas más graves, peor tolerancia al ejercicio, mayor disfunción ventricular derecha y peor pronóstico.<sup>18</sup> Entre ellos, aquellos pacientes con hipertensión pulmonar combinada presentan una mortalidad aún más elevada.<sup>19,20</sup>

#### **1.1.4 Clasificación de la insuficiencia cardiaca**

La insuficiencia cardiaca puede sobrevenir como vía final común prácticamente de cualquier condición patológica a nivel valvular, miocárdico, pericárdico, coronario o del sistema de conducción. En función del tiempo de instauración puede ser aguda (por ejemplo, por un infarto agudo de miocardio extenso, una endocarditis infecciosa aguda...) o crónica (patología valvular degenerativa, miocardiopatías...).

Con fines pronósticos, se utiliza una clasificación basada en la clase funcional de los pacientes con insuficiencia cardiaca crónica no descompensada y por estadios (tabla 2).

*Tabla 2. Estadios de la insuficiencia cardiaca (IC) según el American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) y la clase funcional según la New York Heart Association (NYHA).*

ESTADIO DE IC DEL ACC/AHA		CLASE FUNCIONAL DE LA NYHA	
A	Alto riesgo de IC, pero sin daño estructural	I	Sin limitación de la actividad física habitual
B	Enfermedad cardiaca estructural asintomática		
C	Enfermedad cardiaca estructural con síntomas previos o IC en curso	II	Ligera limitación de la actividad física habitual. Cómodo en reposo, pero sintomático con actividad cotidiana.
		III	Marcada limitación de la actividad física habitual. Cómodo en reposo, pero una actividad menor a la habitual produce síntomas
D	IC refractaria que precisa intervenciones especializadas	IV	Síntomas en reposo o incapaz de realizar cualquier actividad sin síntomas

No obstante, la clasificación actual más utilizada divide la insuficiencia cardiaca en dos fenotipos en función de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo medida por ecocardiograma transtorácico (tabla 3). La fracción de eyección del ventrículo izquierdo se refiere al porcentaje de sangre que el corazón eyecta en cada latido respecto al volumen total que contiene y se calcula dividiendo el volumen telesistólico entre el volumen telediastólico. El valor de normalidad está entre el 55 y el 75%. Clásicamente se hablaba de disfunción ventricular sistólica en los pacientes con fracción de eyección deprimida y de disfunción diastólica en aquellos con fracción de eyección preservada. No obstante, esta terminología no es estrictamente correcta puesto que también hay alteraciones de la función sistólica en la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo preservada y de la función diastólica aquellos con fracción de eyección reducida.

**Tabla 3. Definición y clasificación de la insuficiencia cardiaca en función de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.**

<b>Tipos de IC/ Criterios</b>	<b>ICFE reducida</b>	<b>ICFE ligeramente reducida</b>	<b>ICFE preservada</b>
1	Síntomas y signos	Síntomas y signos	Síntomas y signos
2	FEVI $\leq$ 40%	FEVI 40 – 50%	FEVI $\geq$ 50%
3			<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alteración estructural objetiva (hipertrofia ventricular, dilatación auricular...)</li> <li>- Datos de disfunción diastólica significativa</li> <li>- Elevación de péptidos natriuréticos en sangre</li> </ul>

*FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo. IC: insuficiencia cardiaca.*

El fundamento de esta separación es el diferente tratamiento indicado. Los fármacos que antagonizan los mecanismos compensadores neurohormonales sólo han demostrado mejorar la supervivencia del subgrupo de pacientes con fracción de eyección ventricular izquierda reducida. Por su parte, el subgrupo de ligeramente reducida remeda más al grupo de reducida y hay datos que sugieren que también puedan beneficiarse de las mismas opciones terapéuticas.

### 1.1.5 Clasificación de la hipertensión pulmonar

La definición hemodinámica ha sido recientemente actualizada en el 6º simposio mundial de hipertensión pulmonar considerándose 20 mmHg en reposo como el nuevo punto de corte.<sup>6</sup> El valor medio poblacional de presión arterial pulmonar media es de  $14 \pm 3,3$  mmHg y es independiente de sexo, edad y raza.<sup>21</sup> Previamente se utilizaba 25 mmHg de presión pulmonar arterial media como valor de corte arbitrario para el diagnóstico.<sup>22</sup> No obstante, el valor de 20 mmHg está dos desviaciones estándar por encima de la media y se ha demostrado que, en pacientes con insuficiencia cardiaca, pequeños incrementos entre 21-24

mmHg también conllevan peor pronóstico.<sup>23-25</sup> Sin embargo, el valor aislado de las presiones pulmonares no es suficiente por sí solo para el diagnóstico de hipertensión pulmonar porque puede ser debido a hiperflujo pulmonar o aumento de presión intratorácica. Debe existir un aumento de las resistencias vasculares pulmonares como reflejo del remodelado vascular subyacente (hipertensión pulmonar precapilar) o un incremento de las presiones de llenado en las cámaras cardíacas izquierdas (hipertensión pulmonar poscapilar). El límite de la normalidad de resistencias vasculares pulmonares se ha ido reduciendo de 3 a 2 unidades Wood (UW) puesto que en diferentes estudios se ha visto peor pronóstico de pacientes con diferentes formas de hipertensión pulmonar y resistencias > 2 UW.<sup>26,27</sup> Existe una amplia variedad de procesos sistémicos (infecciones, enfermedades inflamatorias, neoplasias...), enfermedades pulmonares o variantes genéticas que pueden dar lugar a hipertensión pulmonar precapilar y se clasifican clásicamente en diferentes tipos que comparten mecanismo subyacente, presentación clínica y opciones terapéuticas (tabla 4).

*Tabla 4. Clasificación etiológica de la hipertensión pulmonar.*

<b>Clasificación clínica actualizada de la hipertensión pulmonar</b>
<p>1. <i>Hipertensión arterial pulmonar (HAP):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1.1. HAP idiopática</li> <li>1.2. HAP hereditaria: <ul style="list-style-type: none"> <li>1.2.1. BMPR2</li> <li>1.2.2. ALK-1, endogлина, SMAD9, CAV1, KCNK3</li> <li>1.2.3. Desconocida</li> </ul> </li> <li>1.3. Inducida por fármacos y toxinas</li> <li>1.4. Asociada a: <ul style="list-style-type: none"> <li>1.4.1. Enfermedad del tejido conjuntivo</li> <li>1.4.2. Infección por VIH</li> <li>1.4.3. Hipertensión portal</li> <li>1.4.4. Cardiopatías congénitas</li> <li>1.4.5. Esquistosomiasis</li> </ul> </li> </ul> <p>1'. Enfermedad venooclusiva pulmonar o hemangiomatosis capilar pulmonar</p> <p>1''. Hipertensión pulmonar persistente del neonato</p> <p>2. <i>Hipertensión pulmonar poscapilar o causada por cardiopatía izquierda:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>2.1. Disfunción sistólica ventricular izquierda</li> <li>2.2. Disfunción diastólica ventricular izquierda</li> <li>2.3. Valvulopatía</li> <li>2.4. Obstrucción congénita o adquirida al flujo de entrada o salida del corazón izquierdo</li> </ul> <p>3. <i>Hipertensión pulmonar causada por enfermedades pulmonares y/o hipoxia:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>3.1. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica</li> <li>3.2. Enfermedad pulmonar intersticial</li> <li>3.3. Otras enfermedades pulmonares con patrón mixto restrictivo y obstructivo</li> <li>3.4. Trastornos respiratorios relacionados con el sueño</li> <li>3.5. Trastornos de hipoventilación alveolar</li> <li>3.6. Exposición crónica a una altitud elevada</li> <li>3.7. Enfermedades pulmonares del desarrollo: <ul style="list-style-type: none"> <li>3.7.1. Hernia diafragmática congénita</li> <li>3.7.2. Displasia broncopulmonar</li> </ul> </li> </ul> <p>4. <i>Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica</i></p> <p>5. <i>Hipertensión pulmonar con mecanismos multifactoriales poco claros:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>5.1. Trastornos hematológicos: anemias hemolíticas crónicas, procesos mieloproliferativos, esplenectomía</li> <li>5.2. Trastornos sistémicos: sarcoidosis, histiocitosis pulmonar de células de Langerhans, linfangioleiomiomatosis, neurofibromatosis, vasculitis</li> <li>5.3. Trastornos metabólicos: enfermedades por depósito de glucógeno, enfermedad de Gaucher, trastornos tiroideos</li> <li>5.4. Otros: HAP segmentaria, obstrucción tumoral, mediastinitis fibrosante, insuficiencia renal crónica</li> </ul>

La hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatía izquierda, también conocida como poscapilar o del grupo 2, es la que nos ocupa y se caracteriza porque es la única que implica presiones de llenado elevadas, definidas como una presión capilar o de enclavamiento pulmonar > 15 mmHg (tabla 5).<sup>6,28</sup>

Aunque la presión capilar pulmonar normal rara vez supera los 12 mmHg en condiciones normales, las distintas sociedades científicas y los ensayos clínicos continúan utilizando de forma arbitraria el valor de 15 mmHg por consenso.<sup>18,28-30</sup> No obstante, para clasificar al paciente debe tenerse en cuenta no sólo el valor numérico aislado sino también su perfil clínico, datos ecocardiográficos y evolución puesto que la medición de la presión capilar pulmonar presenta ciertas limitaciones (ver sección 1.3.2).<sup>31,32</sup>

*Tabla 5. Clasificación hemodinámica de la hipertensión pulmonar.*

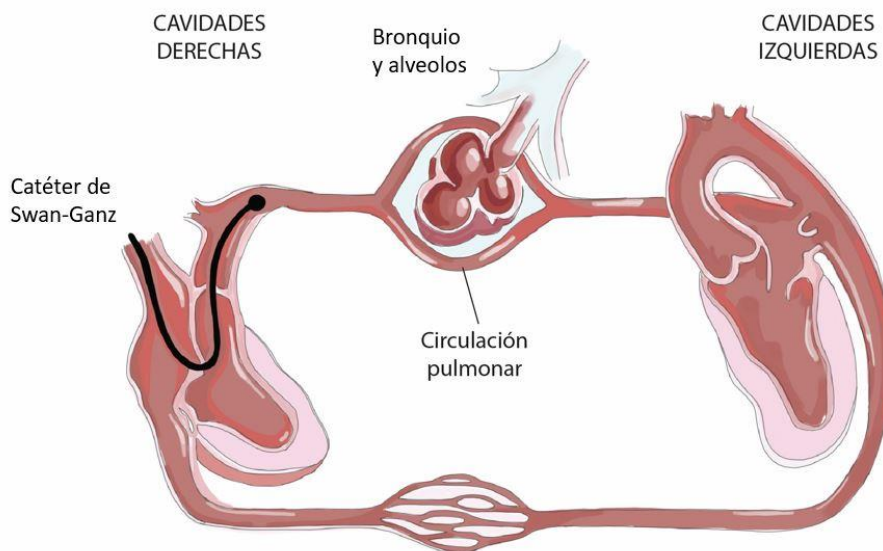
<b>Definición</b>	<b>Características</b>	<b>Tipos</b>
HP precapilar	PAPm > 20 mmHg PCP ≤ 15 mmHg RVP > 2 UW	1, 3, 4 y 5
HP poscapilar	PAPm > 20 mmHg PCP > 15 mmHg RVP ≤ 2 UW	2 y 5
HP combinada	PAPm > 20 mmHg PCP > 15 mmHg RVP > 2 UW	2 y 5

*HP: Hipertensión pulmonar. PAPm: Presión arterial pulmonar media. PCP: Presión capilar pulmonar. RVP: Resistencias vasculares pulmonares. UW: Unidades Wood.*

### 1.1.6 Fisiopatobiología e historia natural

Cualquier forma de cardiopatía izquierda que aumente las presiones de llenado es potencialmente causa de hipertensión pulmonar del grupo 2. Este hecho constituye el factor hemodinámico diferencial respecto al resto de tipos, medido como aumento de presión capilar pulmonar en un cateterismo y conocido como hipertensión pulmonar poscapilar o pasiva (tabla 5). Dependiendo del tiempo de instauración, podrá cursar clínicamente desde un edema agudo de pulmón o shock cardiogénico (p.e. en un infarto agudo de miocardio extenso) hasta disnea de esfuerzo progresiva (p.e. valvulopatía crónica, miocardiopatía...).

La hipótesis clásica del modelo estacionario asume que dicho incremento de presión se transmite retrógradamente e impone a aurícula izquierda, lecho vascular pulmonar y cavidades derechas la necesidad de generar un gradiente para que la circulación sea anterógrada (figura 2).<sup>33</sup>



**Figura 2. Esquema simplificado de la relación entre las cavidades cardíacas y la circulación pulmonar.**

Estudios de microscopía electrónica permitieron conocer ya desde principios de los años 90 que altas presiones hidrostáticas sobre el lecho capilar pulmonar conducen a una serie de cambios ultraestructurales en forma de disrupción del endotelio capilar y la capa epitelial alveolar y, en ocasiones, de todas las capas de su pared. Este fenómeno se denominó por sus descriptores «*fracaso capilar por estrés*» y se vio que asociaba edema y hemorragia alveolar.<sup>34–36</sup> El sometimiento del lecho capilar pulmonar a ciclos continuados de daño-reparación tras dicho «*estrés*» da lugar a un remodelado vascular pulmonar en cuyo mecanismo parece jugar un papel fundamental la migración de miofibroblastos. Diversos estudios en modelos animales de insuficiencia cardíaca demuestran un engrosamiento de la barrera alveolocapilar a expensas de aumento de colágeno y matriz extracelular junto con infiltración de lo que

inicialmente se conoció como «*células intersticiales contráctiles*» haciendo referencia a los pericitos y miofibroblastos, células pluripotenciales implicadas en los procesos de reparación tisular y fibrosis.<sup>37-39</sup> Estudios necrópsicos en humanos demostraron la existencia de fibrosis y miofibroblastos activados en los septos interalveolares entre los pacientes con hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatía izquierda, al contrario que las otras formas de hipertensión pulmonar.<sup>40</sup> Estos cambios histológicos, presentes en la insuficiencia cardiaca y la enfermedad venooclusiva pulmonar, podrían jugar un papel protector contra el edema alveolar y justificar la paradoja clínica de porqué algunos pacientes pueden tolerar presiones de llenado izquierdas de hasta 40 mmHg sin cursar como un edema agudo de pulmón. De esta forma, tiene lugar todo un espectro de remodelado vascular global caracterizándose por proliferación celular con hipertrofia e hiperplasia de la media, muscularización de las arteriolas, vasos linfáticos y vénulas junto con fibrosis de la íntima. Sin embargo, no se observan las lesiones plexiformes clásicamente descritas en la hipertensión pulmonar primaria.

A nivel molecular, el endotelio vascular parece ser el protagonista inicial que desencadena la producción tanto de factores de crecimiento como citocinas proinflamatorias y protrombóticas. Así, aumenta la liberación de TGF- $\alpha$ 1, IL-1, VEGF, endotelina-1 y radicales libres mientras que, por el contrario, disminuye la disponibilidad de óxido nítrico, prostaciclina y angiopoyetina-1.<sup>41</sup> Este escenario recluta e induce la diferenciación en células musculares lisas capaces de promover la infiltración leucocitaria de las paredes vasculares y posteriormente por fibroblastos que orquestan una respuesta de engrosamiento fibrocicatrizal septal y vascular para reparar el daño ocurrido. No obstante, no

se conocen mecanismos específicos de la hipertensión pulmonar asociada a cardiopatía izquierda y la mayor parte del conocimiento actual proviene del estudio de las formas primarias.<sup>42</sup>

Desde un punto de vista fisiológico y hemodinámico, se acepta este modelo de flujo estacionario en el cual los pacientes con insuficiencia cardiaca izquierda desarrollan congestión pulmonar retrógrada por transmisión lineal de presiones. De esta forma, se piensa que tiene lugar inicialmente una vasoconstricción reactiva para proteger del edema pulmonar repetido, lo que se conoce como hipertensión pulmonar poscapilar aislada o pasiva. Sin embargo, posteriormente el daño vascular repetido conlleva cambios estructurales en forma de remodelado arteriolar desproporcionado. Como consecuencia, este proceso originaría el componente precapilar sobreañadido conduciendo hacia lo que se conoce como hipertensión pulmonar combinada. Con el paso del tiempo, el ventrículo derecho precisa adaptarse a una poscarga elevada de forma mantenida. En estadios más precoces, se hipertrofia aumentando su contractilidad y generando una curva presión-volumen de forma cuadrangular (similar a la del ventrículo izquierdo). No obstante, posteriormente sobreviene un remodelado maladaptativo, según la ley de Frank-Starling, con progresiva dilatación y aparición de insuficiencia tricúspide funcional, cuya presencia se considera un dato añadido de gravedad en pacientes con hipertensión pulmonar asociada a cardiopatía izquierda, creando un círculo vicioso en el que mayor dilatación promueve mayor insuficiencia tricúspide y viceversa. Así, se produce finalmente un desacoplamiento ventrículo-arterial y, en este punto, la aparición de datos de insuficiencia cardiaca de predominio derecho supone un salto

cualitativo en la historia natural de los pacientes con cardiopatía izquierda y es de pronóstico ominoso.<sup>43,44</sup>

Sin embargo, este paradigma, aceptado durante más de medio siglo, cuenta con una serie de limitaciones fundamentales. En primer lugar, hay un desconocimiento patente de la fisiopatobiología de este subtipo de hipertensión pulmonar. Existe una enorme variabilidad en la respuesta de la vasculatura pulmonar de diferentes pacientes a las mismas condiciones hemodinámicas. Actualmente, se desconocen los mecanismos precisos que conducen a determinados pacientes con cardiopatía izquierda a desarrollar formas más agresivas y si existen diferentes fenotipos de hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatía izquierda en función de la enfermedad subyacente.<sup>45</sup> No obstante, todas las vías moleculares descritas son comunes a la hipertensión pulmonar primaria, y aún no se conocen mecanismos específicos de la forma asociada a cardiopatía izquierda. De hecho, todos los estudios que han probado fármacos dirigidos contra estas dianas terapéuticas han tenido efectos neutros o negativos en pacientes con hipertensión pulmonar poscapilar, como es el caso del empleo de vasodilatadores pulmonares en hipertensión pulmonar persistente tras corrección mitral quirúrgica.<sup>46</sup> En segundo lugar, este enfoque de flujo estacionario sólo contempla la transmisión lineal de la presión y obvia la naturaleza pulsátil del lecho vascular pulmonar, cuyas características hemodinámicas son realmente más complejas y aún desconocidas en gran medida<sup>47</sup>. Por último, estudios recientes han puesto en tela de juicio la compartimentalización pre y poscapilar. En pacientes con hipertensión pulmonar combinada se ha demostrado aún mayor grado de afectación del componente poscapilar que precapilar. En estudios con ecografía pulmonar y

ergoespirometría, los pacientes con hipertensión pulmonar del grupo 2 y componente poscapilar aislado mostraban menos congestión pulmonar que los casos de hipertensión pulmonar combinada.<sup>48</sup> Además, estudios necrópsicos han evidenciado mayor grado de remodelado vascular en las venas y vénulas pulmonares que en territorio arteriolar en pacientes con hipertensión pulmonar combinada.<sup>49</sup>

De esta forma, el desarrollo de hipertensión pulmonar combinada sigue siendo un desafío al no disponer aún de más herramientas para abordarlo que el tratamiento de la propia cardiopatía izquierda inicial. Globalmente, todos estos datos desafían la concepción clásica del desarrollo de hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatía izquierda y evidencian la necesidad de profundizar en su conocimiento.<sup>50</sup>

## **1.2 La hipertensión pulmonar en la insuficiencia cardiaca avanzada**

### **1.2.1 Concepto de insuficiencia cardiaca avanzada y opciones terapéuticas**

De manera paralela al incremento de la prevalencia de insuficiencia cardiaca, está aumentando también la insuficiencia cardiaca avanzada que constituye aproximadamente un 5-10% de todos los pacientes con insuficiencia cardiaca.<sup>51</sup> Se trata de un escenario clínico, definido en la tabla 6, con pobre respuesta a las terapias disponibles en la actualidad y pronóstico especialmente desfavorable, cuya mediana de supervivencia es inferior al año con tratamiento médico.<sup>52</sup> En este contexto, pese al desarrollo exponencial de las asistencias

ventriculares de larga duración, el trasplante cardiaco constituye aún el tratamiento de elección, con una supervivencia aproximada del 85% en el primer año y una mediana de supervivencia de 12 años.<sup>53</sup>

**Tabla 6. Definición de insuficiencia cardiaca avanzada según la Heart Failure Association of the European Society of Cardiology.<sup>52</sup>**

<b>Definición actualizada de insuficiencia cardiaca avanzada</b>
<p>Pacientes que cumplen TODOS los criterios siguientes pese a tratamiento médico optimizado y corrección de causas potencialmente reversibles:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Síntomas graves y persistentes de insuficiencia cardiaca (clase NYHA III/IV).</li> <li>2. Grave deterioro de la capacidad funcional atribuido a origen cardiaco y medido objetivamente mediante una distancia recorrida &lt; 300 m en el test de los 6 minutos o un consumo pico de oxígeno &lt; 12-14 mL/kg/min.</li> <li>3. Disfunción cardiaca grave definida por FEVI ≤ 30%, fracaso derecho aislado, defectos congénitos irreparables, anomalías valvulares graves inoperables o péptidos natriuréticos persistentemente elevados en presencia de ICFEp o ICFE ligeramente reducida.</li> <li>4. Episodios de congestión sistémica o pulmonar precisando altas dosis o combinación de diuréticos; episodios de bajo gasto cardiaco que requieren soporte inotrópico o arritmias ventriculares malignas que ocasionan una visita u hospitalización no planificada en los últimos 12 meses.</li> </ol>

*FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo. ICFE (p): Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección (preservada) NYHA: New York Heart Association.*

Es de vital importancia identificar a los pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada, puesto que corren alto riesgo de evolución rápidamente letal si no son derivados de forma precoz para evaluar sus opciones de trasplantabilidad o implante de una asistencia ventricular. En aquellos pacientes con insuficiencia cardiaca crónica existen una serie de signos de alerta sobre la evolución hacia formas avanzadas, como son la presencia de descompensaciones a pesar de optimizar todas las medidas terapéuticas; los casos con arritmias ventriculares recurrentes o aquellos pacientes que sufren bajo gasto cardiaco. La presencia de bajo gasto es un signo de claudicación de los mecanismos compensadores según la ley de Frank-Starling, de forma que la dilatación ventricular y el aumento de presiones de llenado ya no es capaz de

mantener el volumen latido augurando un deterioro inminente sin soporte circulatorio mecánico o trasplante cardiaco.<sup>54</sup>

La clásica forma de estadificar clínicamente a los pacientes con insuficiencia cardiaca crónica en función de su clase funcional subjetiva con la clasificación de la NYHA (tabla 2) parecía insuficiente de forma que para pacientes en fases más graves o ya en insuficiencia cardiaca avanzada se utiliza habitualmente el perfil clínico INTERMACS (*Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support*) que subdivide a los pacientes ya en situación NYHA III o IV entre siete escalones (tabla 7). Esta clasificación ha sido especialmente desarrollada para insuficiencia cardiaca y fracción de eyección del ventrículo izquierdo deprimida, resultando de gran apoyo en la toma de decisiones sobre el momento óptimo de indicar trasplante cardiaco o un soporte circulatorio mecánico y de qué tipo.<sup>55</sup> Los pacientes en un perfil INTERMACS 6 o 7 presentan una supervivencia al año del 84% mientras que aquellos en un estadio 4 cuentan con una mortalidad del 48% a 6 meses<sup>56,57</sup> y es el estadio a partir del cual se considera que el implante de una asistencia ventricular de larga duración, ya sea de destino o puente a trasplante cardiaco, es superior al tratamiento farmacológico.<sup>58</sup>

**Tabla 7. Clasificación INTERMACS para pacientes con insuficiencia cardiaca crónica según el Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support.**<sup>55-57</sup>

<b>Perfil INTERMACS</b>	<b>Definición</b>	<b>Características</b>
1	Shock cardiogénico crítico	Hipotensión con peligro para la vida y aumento rápido de los requerimientos de fármacos presores, hipoperfusión de órganos y aumento de lactacidemia.
2	Deterioro progresivo	Empeoramiento de la función de los órganos e incapacidad para reestablecer el equilibrio de volumen a pesar de inotrópicos endovenosos.
3	Dependiente de inotrópicos	Estabilidad de la presión arterial, función orgánica, nutrición y síntomas, pero con un soporte inotrópico endovenoso continuo y fallos repetidos al intento de retirada.
4	Síntomas en reposo con tratamiento oral	Congestión diaria a pesar de dosis crecientes de diurético.
5	Intolerancia a ejercicio	Confinado en domicilio, disnea con la mínima actividad.
6	Capacidad limitada	Cómodo en reposo. Puede realizar actividades cotidianas sencillas.
7	NYHA III avanzada	Clínicamente estable, sin descompensaciones recientes. Puede caminar una manzana en llano.

*INTERMACS: Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support. NYHA: New York Heart Association.*

### 1.2.2 Impacto de la hipertensión pulmonar del receptor en el postrasplante cardiaco

La presencia de hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatía izquierda no es un mero marcador de estadios avanzados, sino que juega un papel directo e independiente sobre la situación funcional y pronóstico de estos pacientes.<sup>17-</sup>

<sup>19</sup> Este hecho es especialmente relevante en el estudio pretrasplante de los pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada, puesto que la presencia de

hipertensión pulmonar grave e irreversible se considera una contraindicación formal.<sup>59</sup>

Estudios iniciales mostraron que unas resistencias vasculares pulmonares  $> 5\text{uW}$  preoperatorias implicaban alto riesgo de fracaso derecho del injerto y mortalidad precoz respecto a aquellos casos con resistencias vasculares pulmonares  $\leq 2,5\text{ uW}$  de forma basal, o tras test vasodilatador.<sup>60</sup> Diferentes trabajos confirmaron posteriormente estos resultados, demostrando que incluso los casos que se trasplantaban con hipertensión pulmonar leve, o reversible tras test vasodilatador agudo, también sufrían un incremento del riesgo relativo de fracaso ventricular derecho y mortalidad en el posoperatorio inmediato.<sup>61–63</sup> De forma interesante, aquellos pacientes que se trasplantaban con hipertensión pulmonar poscapilar y superaban la fase inicial, no veían incrementado su riesgo a partir del primer año postrasplante.<sup>64,65</sup> Se hipotetiza que, al normalizarse las presiones de llenado, tuviera lugar un remodelado reverso de la vasculopatía pulmonar previamente establecida.

Por ello, actualmente se exige la presencia de resistencias vasculares pulmonares  $\leq 3\text{ uW}$  y gradiente transpulmonar  $\leq 15\text{ mmHg}$ , ya sea basal o tras test vasodilatador, para considerar que un paciente con insuficiencia cardiaca avanzada e hipertensión pulmonar secundaria tiene un riesgo asumible tras el trasplante cardiaco. Estos parámetros hemodinámicos se usan como medidas indirectas del remodelado vascular pulmonar para predecir el componente estructural e irreversible de la hipertensión pulmonar combinada y minimizar el temido fracaso de ventrículo derecho y mortalidad en el posoperatorio precoz.<sup>59</sup> Actualmente, se recomienda el implante quirúrgico de una asistencia ventricular

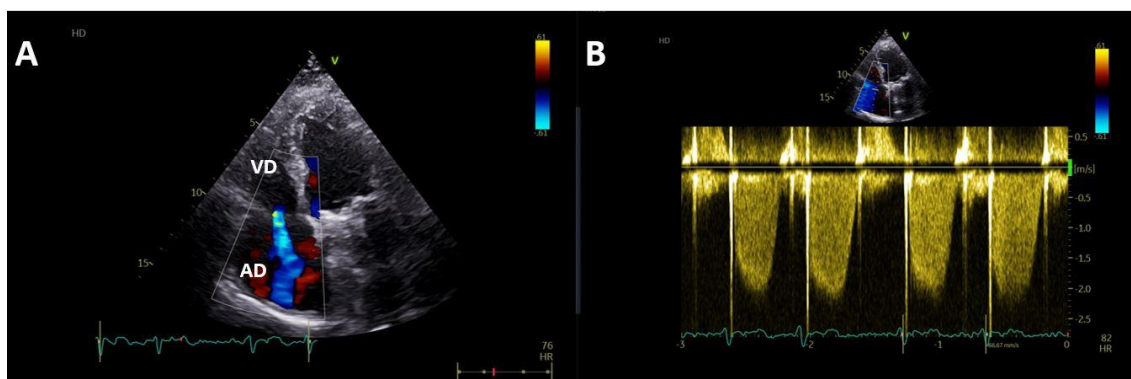
de larga duración en aquellos casos con hipertensión pulmonar combinada irreversible, es decir, que persisten con resistencias vasculares pulmonares  $> 3$  uW y gradiente transpulmonar  $>15$  mmHg pese a optimización farmacológica, incluido el test vasodilatador e inotrópicos. El objetivo es revertir la vasculopatía pulmonar a través de una descarga mantenida del ventrículo izquierdo; aumentando el gasto cardiaco, normalizando la presión de enclavamiento y reduciendo las presiones pulmonares. Está indicada una reevaluación invasiva de los datos hemodinámicos cada 3 meses e incluir al paciente en lista de trasplante cuando se demuestre la reversibilidad.<sup>59,66,67</sup>

## **1.3 Valoración del remodelado vascular pulmonar**

### **1.3.1 Aproximación no invasiva al diagnóstico de la hipertensión pulmonar, función ventricular derecha e insuficiencia tricúspide**

A través de ecocardiografía Doppler transtorácica se puede realizar una aproximación a la presencia de hipertensión pulmonar. Gracias a la ecuación simplificada de Bernoulli (ecuación 1), se puede estimar el gradiente de presión entre el ventrículo y la aurícula derecha. El método consiste en localizar mediante Doppler color el chorro de insuficiencia tricúspide y medir su velocidad pico en el Doppler continuo (figura 3). Una vez obtenido el gradiente, se le suma la presión estimada de aurícula derecha. Esta presión se obtiene de forma cualitativa dando un valor de 3, 8, 15 o 20 mmHg en función de una serie de parámetros como son la dilatación y colapsabilidad de la vena cava inferior, la dilatación de cavidades derechas y el patrón de llenado o comportamiento diastólico del ventrículo

derecho. Este sistema realmente estima la presión sistólica pico del ventrículo derecho. No obstante, la presión sistólica pico de arteria pulmonar y del ventrículo derecho son equivalentes en ausencia de cortocircuitos y de obstrucción en el tracto de salida ventricular derecho o válvula pulmonar.



**Figura 3. Estimación de la presión sistólica de arteria pulmonar mediante ecocardiograma Doppler. A) Localización del chorro de insuficiencia tricúspide (en azul). B) Medición con Doppler continuo de la velocidad pico del chorro de insuficiencia tricúspide. AD: aurícula derecha. VD: ventrículo derecho.**

$$\Delta P = 4v^2$$

**Ecuación 1. Ecuación simplificada de Bernoulli. El gradiente de presión ( $\Delta P$ ) es igual a la velocidad ( $v$ ) al cuadrado multiplicada por 4.**

Múltiples estudios poblacionales han demostrado buena correlación entre la presión sistólica de arteria pulmonar estimada por ecocardiografía y la medida por cateterismo. Sin embargo, aunque cuenta con suficiente sensibilidad para determinar la probabilidad de que exista hipertensión pulmonar, no sirve para el diagnóstico certero en la valoración individual de la presencia o no y la severidad de la misma en un paciente concreto.<sup>68-71</sup>

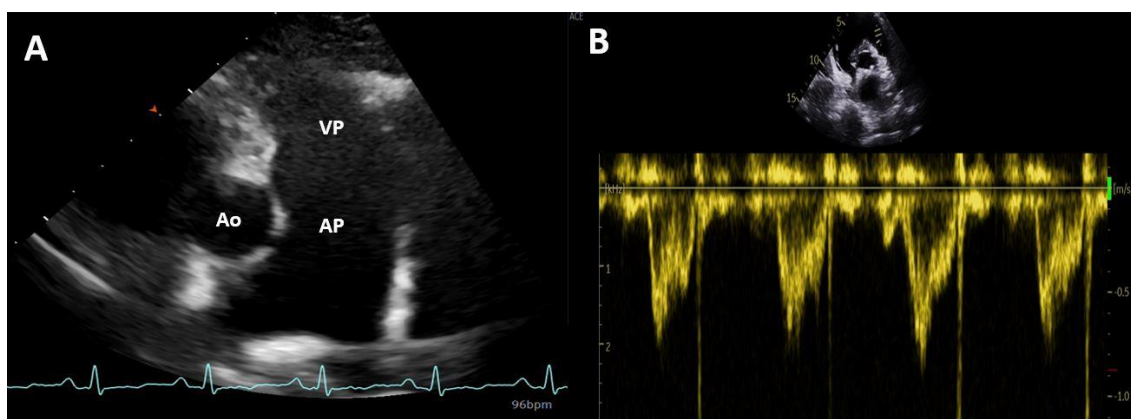
Hay múltiples motivos que limitan la valoración ecocardiográfica de las presiones pulmonares. En primer lugar, puede que se obtenga una señal de Doppler continuo de mala calidad por ser el chorro muy excéntrico con mal alineamiento del transductor.<sup>72</sup> Otro reto suponen tanto los pacientes con insuficiencia tricúspide libre o masiva como aquellos con disfunción derecha

grave porque en sístole la presión entre aurícula derecha y ventrículo derecho se iguala tan rápido que la curva del Doppler continuo está cortada.<sup>73</sup> Cualquiera de estas imprecisiones en la medición de la velocidad pico de la insuficiencia tricúspide, además, se ve amplificada al estar multiplicada por cuatro y al cuadrado (ecuación 1). Por ello, es más recomendable referir la velocidad pico de forma aislada.<sup>28</sup> Por último, la estimación de la presión auricular derecha es otra fuente importante de variabilidad. Primero, por ser cualitativa a través del conjunto de una serie de parámetros y, en segundo lugar, por las limitaciones intrínsecas del ecocardiograma para medir de forma exacta las dimensiones de las cavidades, especialmente en el lado derecho y, en algunos pacientes, la mala ventana acústica para obtener una adecuada imagen de la vena cava inferior.<sup>74</sup> Por último, la ausencia de insuficiencia tricúspide en hasta un 15% de los casos no permite estimar la presencia de hipertensión pulmonar mediante este método por lo que hay que recurrir a otras alternativas.<sup>75</sup>

De forma análoga, se puede estimar la presión diastólica pulmonar sumando la presión estimada de aurícula derecha al gradiente diastólico entre ventrículo derecho y arteria pulmonar. Este gradiente diastólico se calcula obteniendo la velocidad pico del espectrograma del Doppler continuo de la insuficiencia pulmonar, también a través de la ecuación simplificada de Bernoulli (ecuación 1).<sup>76</sup> Esta medición presenta múltiples limitaciones, prácticamente extrapolables de las mencionadas para la presión sistólica.

De entre el resto de los métodos disponibles para valorar la presencia de hipertensión pulmonar por ecocardiograma, el más utilizado es el análisis de la curva del Doppler pulsado en el tracto de salida del ventrículo derecho (figura 4).

La integral de esta curva tiempo-velocidad representa el espacio recorrido por la sangre. En pacientes con hipertensión pulmonar ese flujo está acortado y comienza de forma más abrupta por la oposición que ejerce el árbol vascular pulmonar a la salida de sangre del ventrículo derecho.<sup>77,78</sup> Por ello, un tiempo de aceleración pulmonar menor de 100 ms es un dato indirecto de la existencia hipertensión pulmonar y, además, la presencia de una escotadura mesosistólica<sup>79,80</sup> en el flujo del tracto de salida de ventrículo derecho es altamente sugestivo de un componente precapilar o arteriolar, es decir, con resistencias vasculares elevadas. Finalmente, la dilatación del tronco de la arteria pulmonar (ver imagen A de figura 4).



**Figura 4. Datos indirectos de hipertensión pulmonar por ecocardiograma Doppler. A) Visión ecocardiográfica del tracto de salida del ventrículo derecho, la válvula pulmonar y arteria pulmonar bifurcándose. B) Medición mediante Doppler pulsado del flujo en el tracto de salida del ventrículo derecho. El flujo está acortado y con escotadura mesosistólica característica de resistencias vasculares pulmonares elevadas. Ao: aorta. AP: arteria pulmonar. VP: válvula pulmonar.**

Ya se ha mencionado (ver apartado 1.2.2) el salto cualitativo que supone el desarrollo de hipertensión pulmonar en el pronóstico de los pacientes con insuficiencia cardiaca. No obstante, la presencia de disfunción ventricular derecha secundaria supone un paso aún más allá en la gravedad de estos pacientes y también es un determinante pronóstico independiente.<sup>18,28,81</sup> De hecho, en pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección preservada

el deterioro estructural y funcional con el tiempo predomina en el ventrículo derecho sobre el izquierdo y es más importante para su supervivencia.<sup>82</sup>

Dadas las particularidades anatómicas y fisiológicas del ventrículo derecho es mucho más compleja su valoración por imagen. A diferencia de la forma cónica del ventrículo izquierdo, el ventrículo derecho tiene una forma semilunar, que abraza al izquierdo, con tres porciones bien diferenciadas; el tracto de entrada y el de salida o infundíbulo, con diferente origen embriológico entre ellos, separados por la cresta supraventricular o porción trabeculada. Es una cámara de distensibilidad, y no de presión como el ventrículo izquierdo, por lo que sus paredes son más finas y carece de la capa intermedia de fibras espirales, que es la más importante en la sístole del ventrículo izquierdo. La contracción del ventrículo derecho, por lo tanto, no es una torsión de ápex a base, sino que consiste en un movimiento secuencial, que comienza en las fibras longitudinales del tracto de entrada y se continúa con la contracción del infundíbulo 25-50 ms más tarde. Además, al compartir el septo y el pericardio, alrededor del 30-40% de la contracción del ventrículo derecho depende del izquierdo. Todo ello, junto con su posición retroesternal dificultan la evaluación ecocardiográfica del ventrículo derecho, siendo necesaria en ocasiones la combinación de múltiples parámetros.<sup>43,44,83</sup> Precisamente por este motivo, la resonancia magnética cardiaca con contraste es superior al ecocardiograma y se considera la técnica de elección para valorar la función sistólica y las dimensiones de las cavidades derechas.<sup>84</sup> Las medidas ecocardiográficas de la función sistólica más utilizadas son la excursión sistólica del plano anular tricuspídeo (TAPSE) o la velocidad del anillo tricuspídeo derivada del Doppler tisular, ambos limitados porque evalúan tan sólo la contracción longitudinal, y el

cambio del área fraccional del ventrículo derecho, que es una medida limitada técnicamente por ser muy dependiente de la ventana acústica y el plano ecocardiográfico obtenido, lo que la hace poco reproducible.<sup>28,85</sup> Por otro lado, la razón entre TAPSE y la presión sistólica de arteria pulmonar estimada representa una medida no invasiva del acoplamiento ventrículo-arterial pulmonar<sup>86</sup>, reflejando la adaptación del ventrículo derecho a la poscarga, lo que ha demostrado relevancia pronóstica en pacientes con hipertensión pulmonar secundaria a insuficiencia cardiaca izquierda.<sup>87-89</sup>

Por último, la insuficiencia tricúspide se evalúa de forma multiparamétrica teniendo en cuenta por un lado datos cualitativos, como la anchura del origen del chorro del Doppler color, la densidad del espectrograma de su Doppler continuo o las consecuencias que produce (dilatación de cavidades derechas o vena cava inferior) y también cuantitativamente, entre otras medidas, a través del volumen regurgitante calculado por ecocardiograma a partir del radio de la hemiesfera de origen del chorro. Sin embargo, la graduación de la insuficiencia tricúspide hasta hace escasos años estaba aún extrapolada de los datos validados para la insuficiencia mitral, pese a las grandes diferencias fisiopatológicas entre cavidades izquierdas y derechas, por lo que están emergiendo formas de reclasificación y redefinición de su graduación.<sup>83,90,91</sup>

### **1.3.2 Evaluación de la hipertensión pulmonar: el cateterismo cardiaco derecho**

La presión, desde un punto de vista físico, se define como fuerza por unidad de área. Aunque el Pascal sea la unidad del Sistema Internacional de Medidas, en fisiología cardiovascular se utilizan los mmHg, pero no como

magnitud absoluta sino relativa respecto a la presión atmosférica para hacerlo más intuitivo.

El estudio hemodinámico mediante cateterismo cardiaco derecho es la prueba fundamental para el diagnóstico definitivo de hipertensión pulmonar. Es un procedimiento invasivo y generalmente guiado por ecografía que se realiza a través de un acceso venoso (yugular, femoral o braquial) mediante técnica de Seldinger. Habitualmente se utiliza el catéter de Swan-Ganz, característico por presentar un balón de flotación en su extremo distal (ver figura 5).<sup>92</sup> Se trata de un catéter relleno de fluido y conectado a un sistema extracorpóreo de transducción de presión. Este catéter se progresa con el balón inflado para facilitar su avance en el sentido del flujo y va registrando las presiones de aurícula derecha, ventrículo derecho y arteria pulmonar sucesivamente (ver figura 6). Una vez se dispone en una rama pulmonar principal del mismo diámetro que el balón inflado, el catéter no puede progresar más y se dice que «está enclavado». En este punto, la transmisión retrógrada de la presión luminal de las venas pulmonares del mismo calibre hace que se pueda registrar lo que se conoce como la presión de enclavamiento o presión capilar pulmonar, una medida indirecta de las presiones de llenado de cavidades izquierdas.<sup>32</sup> La presión capilar pulmonar normal está por debajo de 12 mmHg,<sup>29</sup> pero se sigue utilizando 15 como valor de corte arbitrario y por consenso.<sup>28,30</sup> Habitualmente se debe medir en tele-espriación y telediástole, haciéndolo coincidir con la «onda c» del pulso venoso auricular izquierdo o 150 ms tras el complejo QRS si el paciente está en fibrilación auricular. Existen múltiples limitaciones en su obtención (ver sección 1.3.3), por lo que en caso de trazados dudosos, se puede obtener una muestra de sangre del catéter y si la saturación de oxígeno es

superior al 90% se asume que está correctamente enclavado.<sup>93</sup> Otra opción es medir directamente la presión telediastólica del ventrículo izquierdo, que es más fiable, aunque más invasiva dado que precisa punción arterial.<sup>31</sup> Por último, cabe mencionar que, independientemente del valor de presión capilar pulmonar obtenido, en caso de existir «ondas v» muy prominentes en el pulso venoso auricular izquierdo se debe considerar la existencia de un componente poscapilar de la hipertensión pulmonar.<sup>32,94,95</sup>

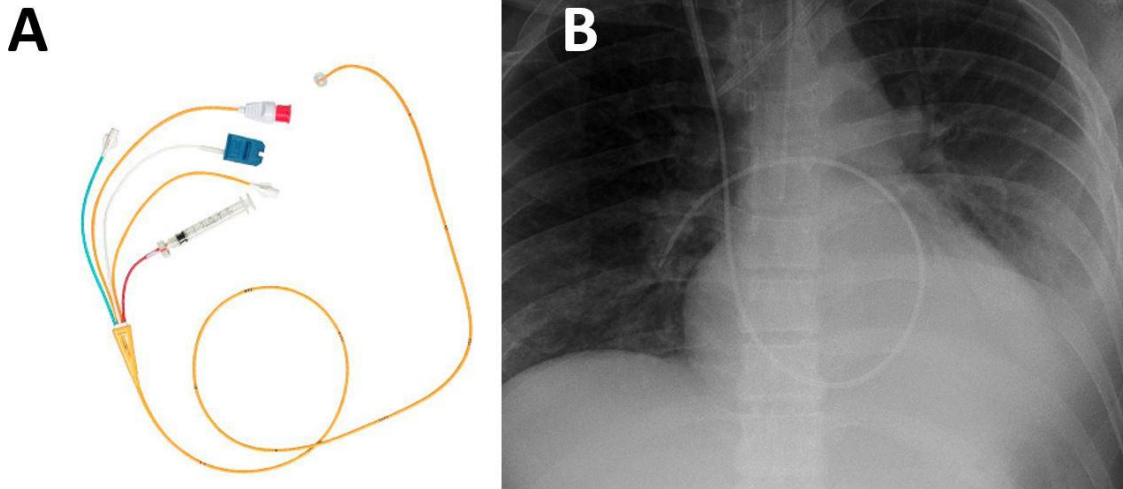
Por otra parte, una forma de medir si existe cierto componente precapilar establecido de la hipertensión pulmonar consiste en valorar si están elevados los gradientes transpulmonar y diastólico pulmonar. Mediante la ecuación 2 obtenemos la diferencia de presiones a ambos lados del lecho capilar pulmonar. Se considera que el gradiente transpulmonar es normal cuando es menor de 12 mmHg. A través de la ecuación 3 se calcula el gradiente diastólico pulmonar, una medida similar a la previa pero que es menos dependiente de la presión capilar pulmonar. Se considera normal si es inferior a 7 mmHg:

$$GTP = PAPm - PCP$$

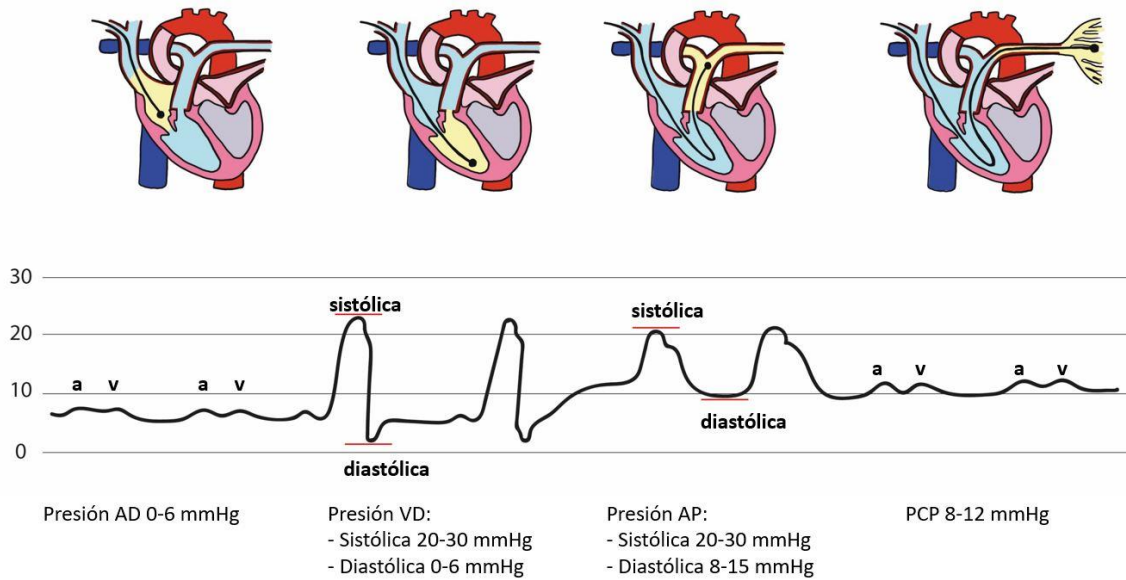
**Ecuación 2. Cálculo del gradiente transpulmonar. El gradiente transpulmonar (GTP) es igual a la diferencia entre la presión arterial pulmonar media (PAPm) y la presión capilar pulmonar (PCP).**

$$GDP = PAPd - PCP$$

**Ecuación 3. Cálculo del gradiente diastólico pulmonar. El gradiente diastólico pulmonar (GDP) es igual a la diferencia entre la presión arterial pulmonar diastólica (PAPd) y la presión capilar pulmonar (PCP).**



**Figura 5. Catéter de Swan-Ganz. A) Imagen del catéter, obsérvese el balón de flotación inflado en el extremo distal. B) Radiografía de tórax de un paciente portador de Swan-Ganz, el catéter está progresado a través de un acceso venoso yugular derecho hasta enclavarse la arteria pulmonar inferior derecha.**



**Figura 6. Representación esquemática de la secuencia de un estudio hemodinámico mediante cateterismo cardíaco derecho con catéter de Swan-Ganz avanzando progresivamente (de izquierda a derecha) por AD, VD, AP y finalmente enclavamiento. Abajo figuran los valores de normalidad de las presiones intracavitarias respectivamente. AD: aurícula derecha. AP: arteria pulmonar. PCP: presión capilar pulmonar. VD: ventrículo derecho.**

Además de la presión, durante el cateterismo derecho también se mide el gasto cardiaco, que se obtiene teóricamente de la ecuación 4.

$$GC = VS \times FC$$

*Ecuación 4. Cálculo del gasto cardiaco. El gasto cardiaco (GC) se mide en l/min y es el resultado del producto entre el volumen latido o volumen sistólico (VS) y la frecuencia cardiaca (FC).*

No obstante, en un cateterismo existen dos técnicas diferentes para calcularlo: la termodilución y el método de Fick. La termodilución se lleva a cabo inyectando suero salino por el puerto proximal del catéter y lo mide el termistor en el puerto distal del catéter. Este flujo permite estimar el gasto cardiaco mediante una ecuación que considera el cambio de temperatura, el volumen inyectado, el peso específico del fluido inyectado y el peso específico de la sangre. La precisión se puede afectar por variaciones de temperatura en el circuito y por la técnica de inyección. No es una técnica válida en caso de existir cortocircuitos intracardiacos. Por otro lado, el método de Fick (ver ecuación 5) calcula el flujo de sangre a través del pulmón asumiendo que conocemos las moléculas de oxígeno unidas a los hematíes que entran al pulmón (a través de la saturación venosa mixta y la hemoglobina en sangre), las moléculas de oxígeno unidas a los hematíes que salen del pulmón (saturación arterial periférico y hemoglobina en sangre) y el consumo de oxígeno en aire espirado (mediante un polarógrafo).

$$GC = \frac{VO_2}{1,36 \times Hb \times 10 \times A - VO_2}$$

*Ecuación 5. Fórmula de Fick para el gasto cardiaco. Gasto cardiaco (GC) por el método de Fick, donde  $VO_2$  es el consumo de oxígeno (ml/min), Hb es la concentración de hemoglobina (mg/dl),  $A-VO_2$  es la diferencia arteriovenosa de saturación de oxígeno y 1,36 es la capacidad transportadora de oxígeno de la hemoglobina (ml  $O_2$ /g Hb).*

El método de Fick precisa oximetría de arteria pulmonar y, cuando existen cortocircuitos, se obtienen también oximetrías de ambas cavas, aurícula

derecha, ventrículo derecho y la oximetría de la presión capilar pulmonar, es decir, del lecho distal una vez enclavado el catéter. Las principales limitaciones vienen dadas por imprecisiones en las determinaciones de oxígeno, pero, sobre todo, cuando se obtiene el «Fick teórico o indirecto» puesto que muchos laboratorios estiman el consumo de oxígeno en función de la edad, sexo y superficie corporal en lugar de medirlo en aire espirado.

Aunque se cree que medir el gasto cardiaco por termodilución es más impreciso en casos de insuficiencia tricúspide significativa o bajo gasto cardiaco, existe un estudio con excelente correlación entre Fick directo y termodilución.<sup>96</sup> Dado lo costoso que sería realizar el método de Fick directo a todos los pacientes (porque precisa el cálculo del consumo de oxígeno mediante ergoespirometría) se considera de elección la termodilución, excepto en casos con comunicaciones intracardiacas, puesto que ha demostrado ser superior al Fick teórico o indirecto.<sup>97</sup>

Adaptando el concepto de la ley de Ohm a la hemodinámica pulmonar, se puede considerar que la resistencia de un vaso viene determinada por la diferencia de presión y el flujo dentro del mismo. Sustituyendo los términos físicos obtenemos:

$$RVP = \frac{GTP}{GC}$$

*Ecuación 6. Cálculo de las resistencias vasculares pulmonares. Las resistencias vasculares pulmonares (RVP) se calculan a través del cociente entre el gradiente transpulmonar (GTP, ecuación 2) y el gasto cardiaco (GC, en l/min). El resultado se obtiene en unidades Wood (uW).*

Al contrario que los parámetros previos, la complianza arterial pulmonar tiene en cuenta la naturaleza pulsátil del árbol vascular de forma que es un parámetro menos dependiente de las condiciones de carga. Para su cálculo hay

que despejar el volumen sistólico de la ecuación 4 y posteriormente aplicarlo en la ecuación 7:

$$\text{compliance arterial pulmonar: } \frac{\text{volumen sistólico}}{\text{presión de pulso}}$$

*Ecuación 7. Cálculo de la compliance arterial pulmonar. La compliance arterial pulmonar se mide en ml/mmHg. Precisa despejar el volumen sistólico de la fórmula del gasto cardiaco (ecuación 4) y conocer la presión de pulso, que es la diferencia entre las presiones sistólica y diastólica de la arteria pulmonar.*

### 1.3.3 Limitaciones del cateterismo cardiaco derecho

El estudio hemodinámico mediante cateterismo cardiaco derecho continúa siendo la prueba más importante para la valoración del remodelado vascular pulmonar. No obstante, presenta varias limitaciones. Por una parte, aspectos técnicos como la variabilidad interobservador en el análisis de la curva o determinantes que afectan a la calidad del registro; mala calibración de la presión relativa al «cero atmosférico», movimientos respiratorios, curva amortiguada ante la presencia inadvertida de pequeñas burbujas de aire o trombos en la columna de fluido interpuesta...<sup>94</sup> Los catéteres con micromanómetro presentan frecuencias naturales más altas y eliminan la columna de fluido interpuesto por lo que se consideran de alta fidelidad, obteniendo mediciones más precisas y pudiendo aportar información adicional, incluyendo las curvas de presión-volumen. No obstante, no se utilizan en la práctica clínica habitual por su coste adicional, el tiempo necesario para la calibración y la mayor dificultad para su interpretación. Por otra parte, cabe destacar la gran dependencia de las condiciones de carga como el tratamiento farmacológico recibido, el estado de volemia o la frecuencia cardiaca en ese instante. Es decir, en un mismo paciente con el mismo grado de afectación estructural de la circulación pulmonar, las presiones intracavitarias y el gasto

cardíaco medidos pueden ser diametralmente opuestos entre sí en un corto periodo de tiempo (por ejemplo, comparando el ingreso por insuficiencia cardíaca descompensada respecto al momento del alta).<sup>18</sup>

Además, la visión de flujo estacionario de la circulación pulmonar es simplista puesto que tan sólo toma mediciones lineales de presión, sin tener en cuenta el ciclo cardíaco ni considerar factores como el acoplamiento ventrículo-arterial o la transmisión de ondas retrógradas y anterógradas en función de la complianza vascular y de la aurícula izquierda. Estas propiedades pulsátiles del árbol pulmonar sí que son independientes de la carga, al contrario que los parámetros clásicos del cateterismo derecho, y pueden obtenerse mediante análisis de intensidad de ondas o medición de impedancias a través del estudio en dominio de frecuencias.<sup>47,98,99</sup> Si bien es cierto que este análisis está aún limitado a la experimentación, siendo complejo y poco realista para la práctica clínica diaria.

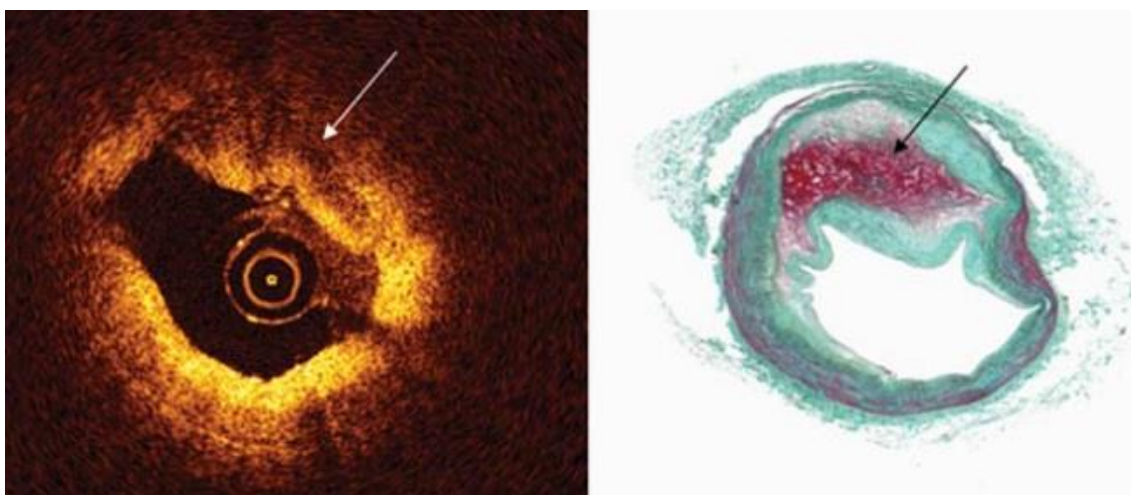
#### **1.3.4 Valoración morfológica de la hipertensión pulmonar: la tomografía de coherencia óptica**

La valoración del remodelado vascular pulmonar mediante cateterismo convencional es indirecta puesto que realiza estimaciones de la resistencia y el daño estructural a partir de la medición de presiones y flujos, con las limitaciones añadidas ya mencionadas en el apartado anterior. Sin embargo, hasta hace pocos años, el estudio morfológico estaba limitado a la biopsia pulmonar y estudios necrópsicos.

En los últimos años, ha surgido un creciente interés por la evaluación no invasiva del remodelado vascular pulmonar mediante diferentes técnicas de imagen intravascular buscando la visualización directa del grado de remodelado y daño vascular. De entre ellas, la tomografía de coherencia óptica (OCT) es la más prometedora.

Se trata de una técnica de imagen análoga a los ultrasonidos, pero que utiliza luz en lugar de ondas sonoras. Su principio fundamental es la reflectometría de coherencia baja, que utiliza un interferómetro y una fuente de luz con un espectro cercano al de la luz infrarroja. Esta tecnología envía una luz y consta de un espejo de referencia que capta la luz reflejada o brazo de muestra. Es necesaria la interferometría para acoplar la señal de referencia y la del otro brazo de muestra, porque la velocidad de la luz es mucho más rápida que la del sonido. La formación de la imagen tiene lugar por reflexión retrodispersa, es decir, interpretando el brillo característico de los diferentes componentes del tejido en función de la radiación emitida hacia la sonda por el mismo.<sup>100</sup> Como su longitud de onda es mucho más corta (1250 a 1350 nm), minimiza la absorción de luz por los tejidos y crea imágenes de mayor resolución espacial que la ecografía intravascular o IVUS (10-20  $\mu\text{m}$  frente a 150-200  $\mu\text{m}$ ). No obstante, la OCT presenta peor penetración tisular (2 mm frente a 6 mm). El concepto de atenuación se refiere a la capacidad de penetración de la radiación en los distintos componentes del tejido. De esta manera, una lesión, por ejemplo, a nivel coronario tendrá diferente atenuación en función de si presenta mayor o menor grado de calcificación, infiltración por macrófagos o contenido lipídico.<sup>101,102</sup>

Actualmente, la OCT está ampliamente extendida y ha revolucionado el diagnóstico de la patología retiniana en el campo de la Oftalmología. Por su parte, en el campo de la enfermedad coronaria se ha establecido como una técnica de imagen de uso rutinario en el intervencionismo coronario. El desarrollo de esta tecnología ha permitido profundizar en el conocimiento de la placa aterosclerótica intracoronaria dada su mayor resolución. Así, identifica las características y contenido de la placa (lípidos, macrófagos, calcio...). También es fundamental en ocasiones para complementar el diagnóstico angiográfico del síndrome coronario agudo, ya sea mediante el hallazgo de una disección coronaria, caracterizando el trombo intraluminal o detectando una rotura de placa que angiográficamente no era evidente. Durante la angioplastia e implante de stent asiste en la medición precisa del diámetro del vaso, así como en el resultado posterior (aposisión, expansión...).<sup>101</sup>

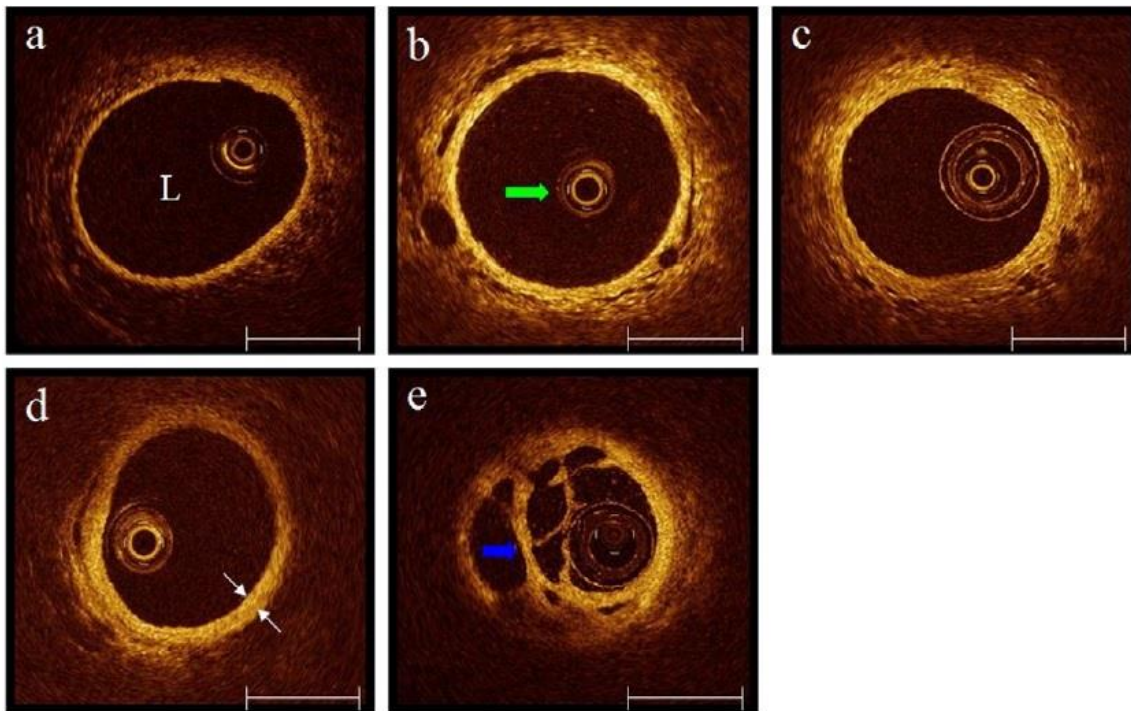


*Figura 7. Ejemplo de imagen de OCT coronaria donde se observa una rotura de placa de ateroma con contenido hemorrágico (flecha). Apréciase la gran resolución comparado con la imagen de la derecha, un corte histológico del mismo paciente. Extraído de Prati F 2010<sup>101</sup>*

La OCT pulmonar, en cambio, es un procedimiento diagnóstico novedoso y que aún no está incorporado a la práctica clínica rutinaria. Remeda la OCT coronaria, pero en cavidades derechas. De manera similar a como se realiza el

cateterismo cardiaco derecho, se utiliza un acceso venoso para insertar un catéter multipropósito en la arteria pulmonar a través del que se introduce el catéter de OCT (Dragonfly™ OPTIS™ St. Jude Medical, St. Paul, Minnesota, USA) con el soporte de una guía convencional de 0,014 pulgadas. El catéter se progresa hasta una rama arterial pulmonar subsegmentaria (longitud de unos 50 mm y diámetro luminal mínimo  $\leq 5$  mm). La grabación de imágenes se lleva a cabo con alta velocidad de adquisición, pudiendo obtener cortes de segmentos de 4 a 6 cm en 5 segundos. No obstante, como la sangre no es un medio transparente, y refleja la luz, es necesario inyectar contraste durante la retirada del catéter de OCT para realizar la grabación.<sup>103,104</sup>

Se trata de un procedimiento seguro y rápido. Los riesgos fundamentales no son derivados de la técnica en sí misma sino de la inserción del catéter (complicaciones vasculares) o del uso de contraste (alergia). En un estudio de 20 pacientes con hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatía izquierda no se describieron complicaciones en las primeras 24 horas.<sup>105</sup>



**Figura 8.** *Diferentes ejemplos de OCT pulmonar. A) sujeto control B) Paciente con HP primaria o idiopática C) Paciente con HP asociada a enfermedad del tejido conectivo D) Paciente con HP secundaria a cardiopatía congénita E) Paciente con HP tromboembólica crónica. La túnica íntima (flecha blanca) se encuentra engrosada en todos los sujetos enfermos. Destaca la apariencia de la HP tromboembólica crónica, con pérdida de la integridad endotelial. La flecha verde es el catéter de OCT. Extraído de Jiang 2016<sup>104</sup>*

### 1.3.5 Evidencia actual sobre la valoración del remodelado vascular pulmonar mediante tomografía de coherencia óptica

En estudios de OCT previos la vasculatura pulmonar arterial se describe como una capa única, homogénea y de señal intensa sin clara diferenciación entre las túnicas íntima y media.<sup>103</sup> El engrosamiento de la pared con alta reflectividad y baja atenuación se corresponde con el desarrollo de fibrosis en estudios histopatológicos.<sup>106</sup> Por lo tanto, la distancia entre el borde luminal del vaso y la interfaz vaso-tejido define el grosor intimal o fibrosis en los estudios de OCT pulmonar.

Los primeros datos relevantes proceden de un estudio que comparó la OCT pulmonar de 79 pacientes con diferentes formas de hipertensión pulmonar

con 35 sujetos sanos reportando una asociación entre las presiones pulmonares mediante cateterismo y el grosor intimal. Además, fueron capaces no sólo de identificar estadios precoces de hipertensión pulmonar sino también cambios evolutivos favorables tras iniciar vasodilatadores específicos en el subgrupo de casos con hipertensión pulmonar primaria, arterial o del grupo 1.<sup>107</sup> Siguiendo con la hipertensión pulmonar primaria, la fibrosis se correlacionó con los hallazgos histológicos y demostró tener valor pronóstico en otro estudio coetáneo.<sup>106</sup> Por su lado, en pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica también ha demostrado exitosamente poder guiar la angioplastia identificando la presencia de trombos y daño endotelial.<sup>108,109</sup> En un trabajo posterior también pudo demostrar buena correlación con los parámetros hemodinámicos clásicos en 64 pacientes con hipertensión pulmonar primaria y 23 con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.<sup>104</sup>

No obstante, existe escasa evidencia acerca de la OCT pulmonar en hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatía izquierda o del grupo 2 hasta la fecha. Los únicos datos relevantes proceden de una muestra de 20 pacientes con enfermedad valvular mitral cuyo grosor intimal indexado se asoció significativamente a las resistencias vasculares pulmonares, el gradiente transpulmonar y la presión arterial pulmonar.<sup>105</sup>

## 2. HIPÓTESIS

- **Hipótesis primaria:** los datos morfológicos obtenidos mediante el análisis por OCT de las arterias pulmonares son útiles para el diagnóstico del grado de remodelado vascular del árbol pulmonar en pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada, tomando como referencia las medidas hemodinámicas clásicas (resistencias vasculares pulmonares, gradiente transpulmonar, presión arterial pulmonar).
- **Hipótesis secundaria:** entre aquellos pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada, presentan peor pronóstico los que cuentan con mayor grado de remodelado vascular pulmonar medido por OCT.



## 3. OBJETIVOS

### 3.1 Objetivo general

- **Objetivo primario:** evaluar si existe relación entre los datos morfológicos de remodelado vascular obtenidos mediante OCT pulmonar y el estudio funcional convencional realizado mediante cateterismo derecho de la hipertensión pulmonar en pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada.
- **Objetivo secundario:** determinar si la OCT pulmonar tiene valor pronóstico en el seguimiento a un año de los pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada.

### 3.2 Objetivos específicos

1. Comprobar la seguridad y viabilidad de la realización de una OCT pulmonar en pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada.
2. Estudiar la reproducibilidad de las medidas de OCT pulmonar entre dos operadores independientes.
3. Determinar si existe relación entre los valores morfológicos obtenidos mediante OCT pulmonar (grosor intimal, área de grosor intimal, grosor

- intimal indexado y área de grosor intimal indexada) y diferentes parámetros clínicos de pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada (edad, fibrilación auricular, clase funcional, etc...).
4. Investigar la relación entre los valores morfológicos obtenidos mediante OCT pulmonar (grosor intimal, área de grosor intimal, grosor intimal indexado y área de grosor intimal indexada) y diferentes parámetros ecocardiográficos de pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada (presión sistólica de arteria pulmonar estimada, grado de insuficiencia mitral, etc...).
  5. Evaluar si existe correlación entre los valores morfológicos obtenidos mediante OCT pulmonar (grosor intimal, área de grosor intimal, grosor intimal indexado y área de grosor intimal indexada) y los parámetros hemodinámicos clásicos (gradiente transpulmonar, resistencias vasculares pulmonares, presión arterial pulmonar) obtenidos mediante cateterismo derecho en pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada.
  6. Estudiar si existe correlación entre los valores morfológicos obtenidos mediante OCT pulmonar (grosor intimal, área de grosor intimal, grosor intimal indexado y área de grosor intimal indexada) y los parámetros hemodinámicos que tienen en cuenta la naturaleza pulsátil del árbol pulmonar (compliance vascular) obtenidos mediante cateterismo derecho en pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada.
  7. Investigar si hay relación pronóstica entre los datos morfológicos obtenidos mediante OCT pulmonar (grosor intimal, área de grosor intimal, grosor intimal indexado y área de grosor intimal indexada) y una peor

evolución en el seguimiento a un año con reingresos por insuficiencia cardiaca, muerte o necesidad de trasplante cardiaco en pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada.

8. Averiguar si los hallazgos en la OCT pulmonar (grosor intimal, área de grosor intimal, grosor intimal indexado y área de grosor intimal indexada) del momento de inclusión predicen una mayor mortalidad y reingresos por insuficiencia cardiaca postrasplante cardiaco en un año de seguimiento entre aquellos pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada que se someten a trasplante cardiaco.



## 4. MÉTODOS

### 4.1 Consideraciones éticas

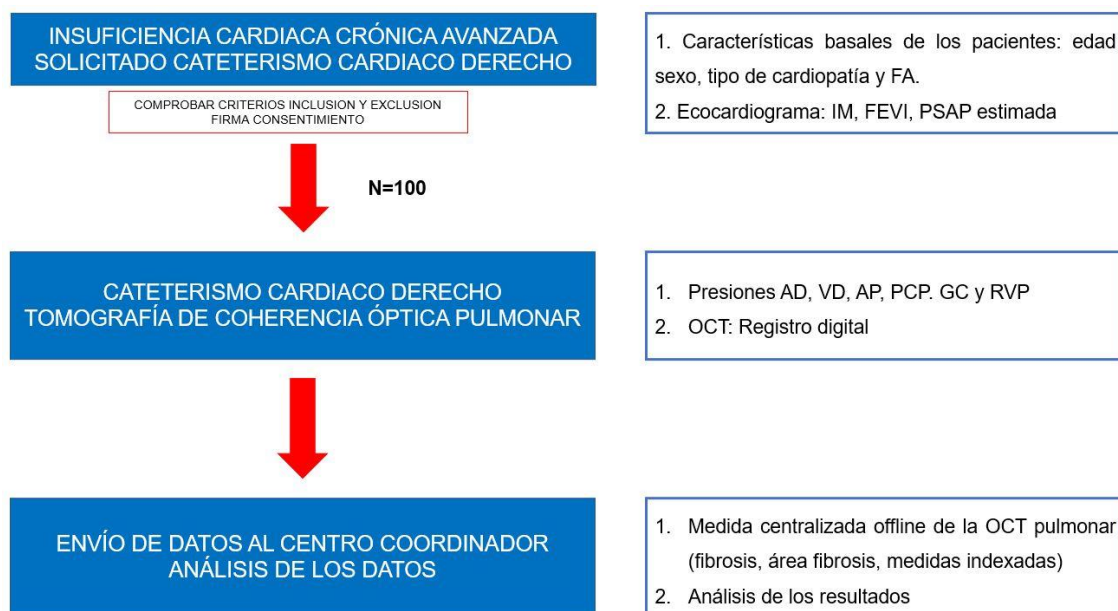
El estudio ha sido llevado a cabo siguiendo las Guías de Buena Práctica Clínica y las recomendaciones éticas recogidas en la Declaración de Helsinki y el informe Belmont. El protocolo del estudio ha sido aprobado por los Comités de Ética de la Investigación de los diferentes centros participantes. Además, el tratamiento de los datos personales de los pacientes ha cumplido la legislación vigente. Todos los pacientes incluidos han firmado el consentimiento informado.

### 4.2 Diseño experimental

#### 4.2.1 Descripción

El proyecto OCTOPUS-CHF (*Optical Coherence Tomography Observation of Pulmonary Ultra-Structural Changes in Heart Failure*) se trata de un estudio observacional, prospectivo y multicéntrico que ha reclutado 100 pacientes incluidos o en vías de inclusión en lista de espera de trasplante cardiaco entre diferentes centros hospitalarios españoles de tercer nivel entre el 10 de enero de 2019 y el 15 de diciembre de 2020. El proyecto está coordinado por el Hospital General Universitario Gregorio Marañón y en él participaron

además los siguientes hospitales: Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Hospital Universitario A Coruña, Hospital Universitario Doce de Octubre, Hospital Clínico de Valladolid, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Hospital Universitario Central de Asturias, Hospital Universitario de Bellvitge y Hospital Universitario Sant Pau. La figura 9 representa de manera esquemática el curso de los datos de los pacientes incluidos, así como las variables recogidas para cada caso.



**Figura 9. Diagrama de flujo del diseño del estudio y variables recogidas. AD: aurícula derecha. AP: arteria pulmonar. FA: fibrilación auricular. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo. GC: gasto cardíaco. IC: insuficiencia cardíaca. IM: insuficiencia mitral. OCT: tomografía de coherencia óptica. PCP: presión capilar pulmonar. PSAP: presión sistólica de arteria pulmonar. RVP: resistencias vasculares pulmonares. VD: ventrículo derecho.**

#### 4.2.2 Criterios de inclusión

1. Pacientes mayores de 18 años.
2. Pacientes en insuficiencia cardíaca avanzada, definida según los criterios del documento de posicionamiento de la Sociedad Europea de Cardiología.<sup>52</sup>

3. Pacientes que estén siendo evaluados para trasplante cardiaco y tengan indicación de realizarse un cateterismo cardiaco derecho.

#### **4.2.3 Criterios de exclusión**

1. Pacientes alérgicos a contrastes yodados.
2. Pacientes sin accesos vasculares venosos que permitan realizar un cateterismo derecho.
3. Pacientes con contraindicaciones para trasplante cardiaco.
4. Negativa del paciente a firmar el consentimiento informado.
5. Pacientes en situación de shock cardiogénico o insuficiencia cardiaca descompensada.
6. Aquellos pacientes bajo soporte circulatorio mecánico.

#### **4.2.4 Seguimiento clínico de los pacientes**

Previo al trasplante los pacientes se siguieron en la consulta por un cardiólogo con una periodicidad determinada por su situación clínica. Se incluyeron las siguientes variables: estatus (vivo/muerto), causa de exitus y fecha del mismo, clase funcional NYHA, perfil clínico INTERMACS, reingreso por insuficiencia cardiaca, fibrilación auricular, los parámetros ecocardiográficos basales de función ventricular derecha (TAPSE, fracción de acortamiento), la presencia de insuficiencia mitral significativa o no, los datos de hipertensión pulmonar estimada (presión sistólica de arteria pulmonar estimada y tiempo de aceleración pulmonar), la presencia de insuficiencia tricúspide significativa o no

y, por último, los datos del estudio hemodinámico mediante cateterismo convencional (ver figura 9). Una vez realizado el trasplante cardiaco los pacientes se siguieron de acuerdo con los protocolos específicos de cada centro. Se incluyeron en el seguimiento los siguientes datos clínicos: estatus vivo/muerto, causa de la muerte, fecha muerte y reingreso por insuficiencia cardiaca.

### **4.3 Estudio hemodinámico y OCT pulmonar**

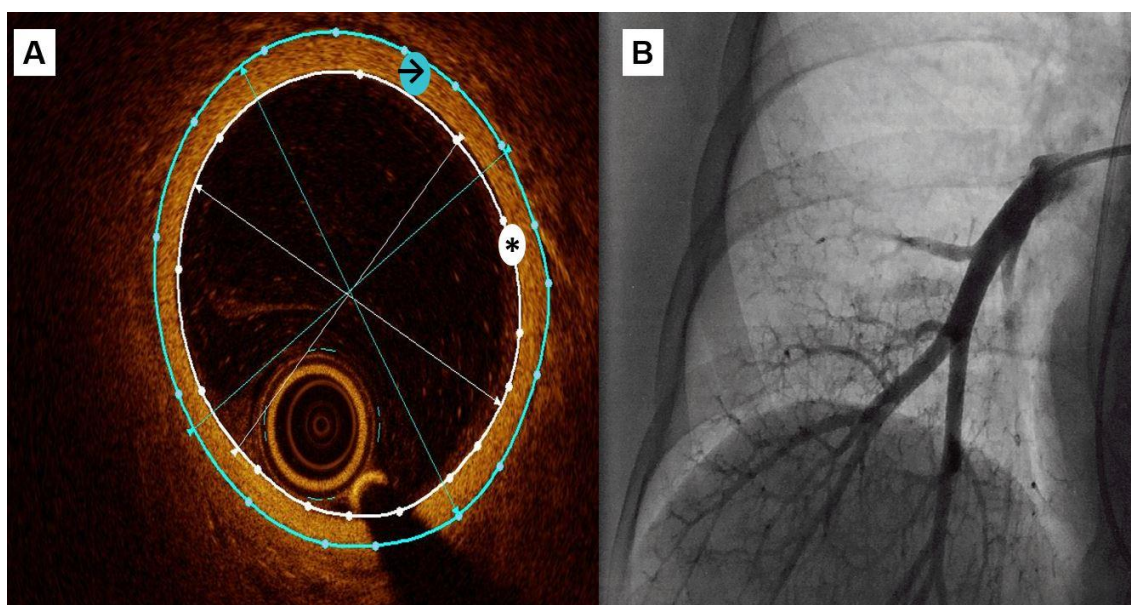
El primer paso fue realizar un cateterismo derecho a través de acceso venoso femoral, yugular o braquial (ver apartado 1.3.1). En aquellos casos con hipertensión pulmonar grave (presión sistólica de arteria pulmonar  $> 50$  mmHg, gradiente transpulmonar  $> 15$  o resistencias vasculares pulmonares  $> 3$  uW) se realizó un test vasodilatador. Si el resultado no era aceptable para su inclusión en lista de espera de trasplante cardiaco, no se realizó OCT y fueron temporalmente excluidos del estudio.

Si los datos hemodinámicos no contraindicaban la inclusión en lista de espera, entonces se intercambiaba el catéter de Swan-Ganz por un catéter multipropósito a través del mismo acceso vascular. Esto permitía avanzar un catéter de OCT (Dragonfly OPTIS) para la evaluación de una rama arterial pulmonar subsegmentaria de tamaño mayor de 50 mm de longitud y de diámetro luminal  $< 5$  mm en el lóbulo inferior o medio derecho.

#### 4.4 Análisis y mediciones obtenidas por OCT pulmonar

Las medidas fueron realizadas en el centro coordinador por un cardiólogo intervencionista experto en OCT, cegado a los resultados hemodinámicos. De cara a realizar un estudio de concordancia y variabilidad interobservador, un segundo operador llevó a cabo las medidas en 20 muestras seleccionadas aleatoriamente.

Las mediciones se realizaron en tres cortes donde el vaso era de aproximadamente 3 mm de diámetro. Se obtuvo la media de las tres medidas realizadas tanto para el diámetro luminal como para el diámetro externo y se utilizó un método semiautomático para obtener tanto el área luminal como el área vascular externa.



*Figura 10. OCT pulmonar de una rama arterial subsegmentaria. A) Un método semiautomático se utilizó para medir el área vascular interna o luminal (asterisco, en blanco) y el área vascular externa (flecha, en azul), los diámetro interno y externo se obtienen automáticamente. B) Angiografía pulmonar durante la grabación de la OCT.*

El grosor intimal fue la variable principal del estudio. Se obtiene según la fórmula de la ecuación 8. También se obtuvo el área del grosor intimal según la fórmula de la ecuación 9.

$$\text{grosor intimal (mm)} = \frac{\text{diámetro vascular externo} - \text{diámetro vascular interno}}{2}$$

*Ecuación 8. Cálculo del grosor intimal mediante los datos obtenidos por OCT pulmonar.*

$$\begin{aligned} \text{área de grosor intimal (mm}^2\text{)} \\ = \text{área vascular externa} - \text{área vascular interna} \end{aligned}$$

*Ecuación 9. Cálculo del área de grosor de la pared vascular mediante los datos obtenidos por OCT pulmonar.*

Se obtuvieron variables indexadas según las fórmulas de la ecuación 10 y la ecuación 11 dado que puede existir variabilidad entre el tamaño de las arterias pulmonares de diferentes pacientes, así como también variabilidad entre distintos segmentos de ramas arteriales pulmonares de un mismo individuo.

$$\text{grosor intimal indexado (\%)} = \frac{2 \times \text{grosor intimal}}{\text{diámetro interno} \times 100}$$

*Ecuación 10. Cálculo mediante OCT pulmonar del grosor intimal indexado por el tamaño del vaso.*

$$\text{área del grosor intimal indexada (\%)} = \frac{\text{área de grosor intimal}}{\text{área externa} \times 100}$$

*Ecuación 11. Cálculo mediante OCT pulmonar del área de grosor intimal indexada por el tamaño del vaso.*

## 4.5 Manejo de los datos

Los pacientes han sido informados de forma extensa sobre las implicaciones y riesgos del estudio en un lenguaje y términos comprensibles para ellos antes de firmar el consentimiento informado.

El almacenamiento de los datos ha sido en un formato electrónico específicamente diseñado para ello y al que los investigadores han tenido acceso para introducir los datos anonimizados de los pacientes incluidos por los diferentes centros. Los centros participantes han enviado los parámetros clínicos

de interés de cada paciente, así como los resultados del estudio hemodinámico y ecocardiográfico realizados. Los centros participantes han remitido los datos anonimizados de la OCT pulmonar al hospital General Universitario Gregorio Marañón para su análisis.

## 4.6 Análisis estadístico

Se ha llevado a cabo un análisis descriptivo de las diferentes variables. La normalidad de las variables continuas se ha estudiado mediante el test de Shapiro-Wilk, histogramas y los gráficos Q-Q. Las variables continuas se presentan como media +/- desviación estándar, mientras que las cualitativas como valores absolutos y porcentajes.

Se ha tomado 0,25 mm de grosor intimal como punto de corte para considerarlo dicotómicamente significativo ya que corresponde al percentil 75 en la muestra. Por su lado, una resistencia vascular pulmonar mayor de 3 uW se ha definido como elevada, puesto que este era el punto de corte establecido por la clasificación de hipertensión pulmonar vigente en el momento del estudio.<sup>6</sup> El test de la T de Student se ha utilizado para comparar variables con distribución normal, mientras que Kruskal-Wallis para aquellas no paramétricas y Chi-cuadrado para las variables cualitativas. Se ha usado la correlación lineal de Pearson para determinar si existe correlación entre los datos hemodinámicos (resistencias vasculares pulmonares, gradiente transpulmonar y presión arterial pulmonar) y las medidas de OCT (grosor intimal, área de grosor intimal, grosor intimal indexado y área de grosor intimal indexada).

En cuanto al pronóstico, se ha analizado en el seguimiento un combinado de muerte o ingreso por insuficiencia cardiaca pre o postrasplante. También se ha evaluado mediante análisis de curvas de Kaplan-Meier la supervivencia de los pacientes trasplantados cardiacos sin reingreso por insuficiencia cardiaca postrasplante y la supervivencia global sin trasplante cardiaco. La reproducibilidad entre las medidas de grosor intimal por OCT pulmonar realizadas por los dos operadores se ha evaluado mediante un análisis de concordancia. El análisis estadístico se ha llevado a cabo con el programa SPSS (versión 25.0, IBM, Chicago, IL, USA) y la versión 4.0.2 de R (R Core Team, Viena, Austria).

## 5. RESULTADOS

### 5.1 Descripción de la muestra

Entre los 100 pacientes incluidos, la OCT pulmonar pudo ser correctamente realizada y analizada en 90 de ellos. En cuatro pacientes hubo problemas técnicos (falta de soporte para subir el catéter, tortuosidad vascular...), en tres casos las imágenes de OCT no tenían suficiente calidad para ser analizadas y tres pacientes presentaron complicaciones que obligaron a detener el procedimiento (ver seguridad del procedimiento). Una evaluación ecocardiográfica completa pudo llevarse a cabo en 78 de los 90 casos analizados.

La mediana de edad en la muestra fue 57,5 años, el 78,9% eran hombres y la miocardiopatía dilatada no isquémica fue la cardiopatía subyacente más prevalente en la muestra (36,7%). El resto de las características demográficas, clínicas, ecocardiográficas, hemodinámicas y morfológicas de los pacientes se muestran en la tabla 8.

Tabla 8. Características basales de los pacientes del estudio.

Número de pacientes	90
Edad	57,50 [48,75-63,25]
Sexo masculino	71 (78,88%)
Peso (kg)	78,00 [68,50-90,25]
Altura (cm)	170,00 [163,75-175,25]
Cardiopatía de base	
Miocardiopatía dilatada no isquémica	33 (36,66%)
Cardiopatía isquémica	30 (33,33%)
Cardiopatía valvular	4 (4,44%)
Miocardiopatía hipertrófica	12 (13,33%)
Otros	11 (12,22%)
Tiempo desde el diagnóstico de la cardiopatía de base (años)	9,00 [2,00-15,50]
Medicación de insuficiencia cardíaca:	
Antagonistas de mineralocorticoides	69 (76,70%)
Betabloqueantes	67 (74,40%)
Antagonistas del receptor de angiotensina	9 (10,00%)
Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina	12 (13,30%)
Sacubitrilo/valsartán	48 (53,30%)
Clase NYHA	
I	2 (2,20%)
II	12 (13,30%)
III	55 (61,11%)
IV	21 (23,30%)
Perfil clínico INTERMACS	
1	0 (0,00%)
2	0 (0,00%)
3	22 (24,40%)
4	28 (31,10%)
5	14 (15,60%)
6	14 (15,60%)
7	12 (13,30%)
Fibrilación auricular	48 (53,33%)
FEVI (%)	25,50 [19,00-33,25]
IM graduada por ecocardiograma transtorácico:	
No significativa	57 (63,33%)
Significativa	33 (36,66%)
PAPs estimada por ecocardiograma transtorácico (mmHg)	45,00 [31,00-56,00]
Medidas CCD:	
AD (mmHg)	7,00 [4,00-10,00]
PAPs (mmHg)	40,00 [31,00-54,75]
PAPm (mmHg)	27,00 [20,00-35,00]
PAPd (mmHg)	20,00 [14,00-26,00]
PCP (mmHg)	18,00 [13,00-25,00]
GTP	9,00 [5,25-12,00]
GDP	1,00 [-1,00-3,00]
GC (l/min)	4,10 [3,50-4,58]
RVP (WU)	2,11 [1,46-3,33]
Frecuencia cardíaca (lpm)	71,00 [65,00-82,00]
Volumen latido (ml)	57,24 [47,36-66,39]
Compliance de arteria pulmonar (ml/mmHg)	2,53 [1,67-3,54]
Medidas OCT:	
Diámetro interno (mm)	3,34±0,46
Diámetro externo (mm)	3,76±0,52
Grosor intimal (mm)	0,21±0,05
Área de grosor intimal (mm <sup>2</sup> )	2,39±0,83
Grosor intimal indexado (%)	12,62±2,67
Área de grosor intimal indexado (%)	26,49±5,81

Los valores están representados como media±desviación estándar para las variables continuas de distribución normal y mediana [rango intercuartílico] para aquellas de distribución no normal. AD: aurícula derecha. CCD: cateterismo cardíaco derecho. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo. GC: gasto cardíaco. GDP: gradiente diastólico pulmonar. GTP: gradiente transpulmonar. INTERMACS: Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support. IM: insuficiencia mitral. NYHA: New York Heart Association. OCT: tomografía de coherencia óptica. PAP (s/m/d): presión arterial pulmonar (sistólica/media/diastólica). PCP: presión capilar pulmonar. RVP: resistencias vasculares pulmonares.

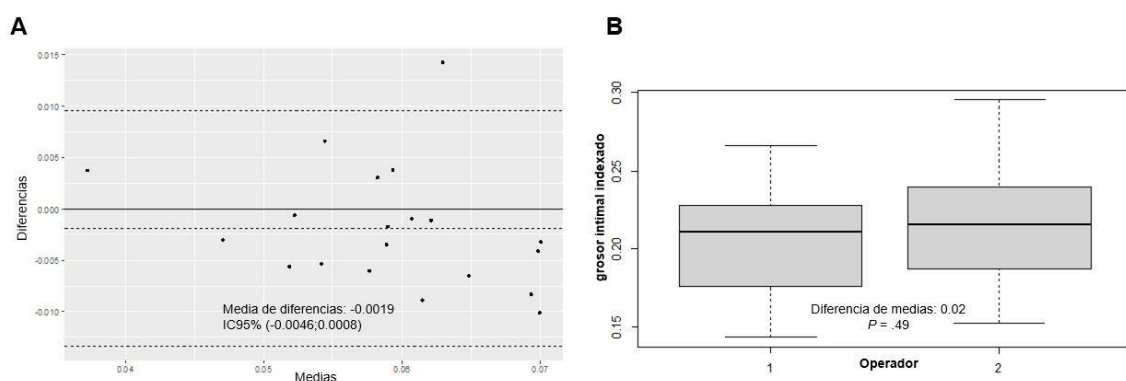
## 5.2 Seguridad del procedimiento

La OCT pulmonar fue factible y segura sin presentar ninguna complicación grave en un año de seguimiento. Tan sólo tres pacientes presentaron

complicaciones que obligaron a detener el procedimiento, pero que se resolvieron sin mayor repercusión. Dos pacientes desarrollaron arritmias ventriculares inducidas por el catéter precisando cardioversión eléctrica y finalizando la intervención sin secuelas ni requerir medidas adicionales. Un paciente cursó con edema agudo de pulmón facilitado por el decúbito y la duración del procedimiento, pero resolviéndose con las medidas convencionales. A destacar además que ningún paciente presentó fracaso renal significativo tras el mismo.

### 5.3 Estudio de reproducibilidad

Hubo buena correlación entre las medidas de OCT realizadas por ambos operadores demostrando escasa variabilidad interobservador para la OCT pulmonar. La media de las diferencias obtenidas no fue estadísticamente significativa para ninguna variable (grosor intimal, grosor intimal indexado, área del grosor intimal o área del grosor intimal indexada), en la figura 11 se demuestra para el grosor intimal indexado.

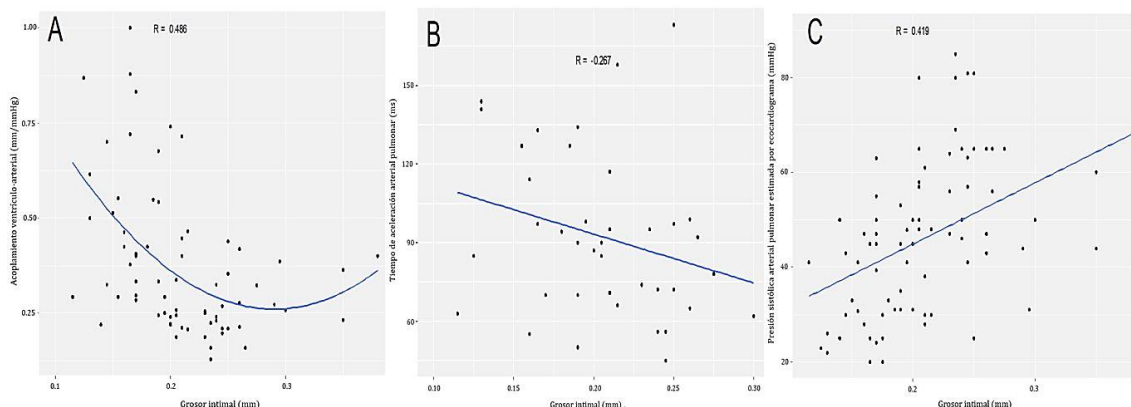


**Figura 11. A:** Gráfico de Bland-Altman mostrando los resultados del análisis de concordancia. La media de las diferencias entre el grosor intimal indexado medidos por ambos operadores no es estadísticamente significativa. **B:** Diagrama de cajas mostrando los resultados del análisis de concordancia. La diferencia de las medias del grosor intimal indexado medido por ambos operadores no resultó estadísticamente significativa.

## 5.4 Asociación de la OCT pulmonar con datos clínicos y hemodinámicos

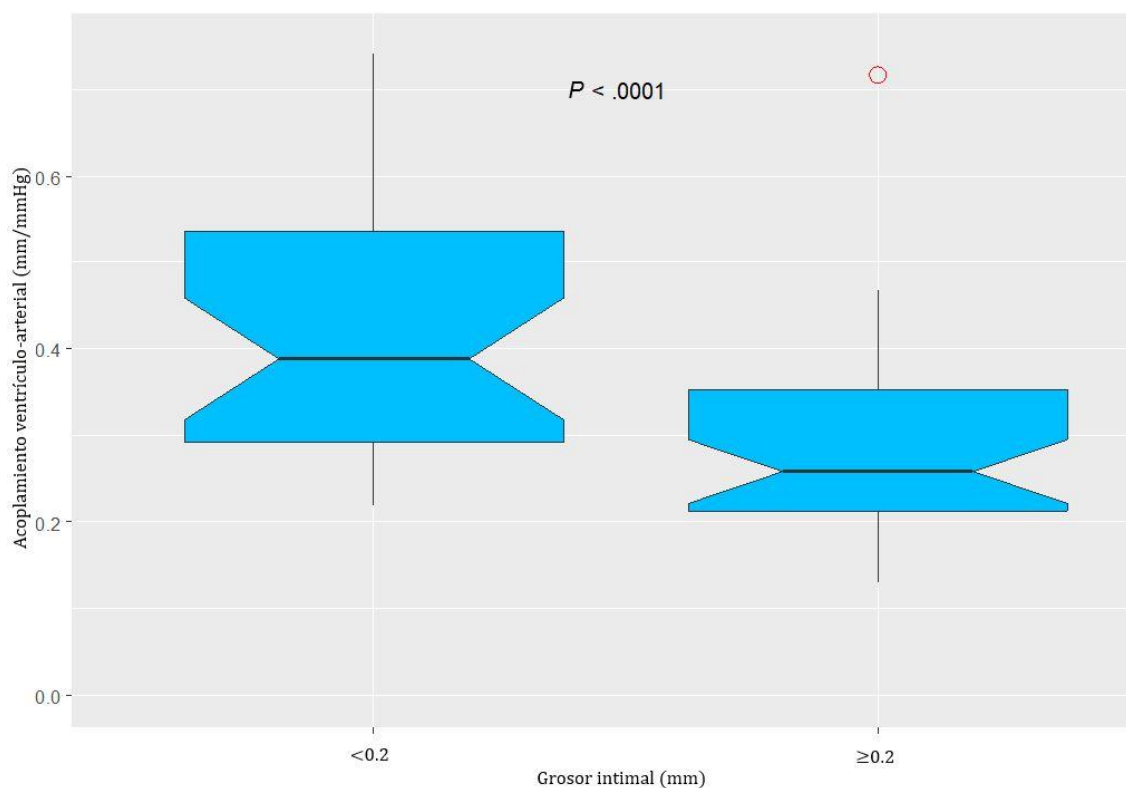
No hubo diferencias entre hombres y mujeres en cuanto al desarrollo de remodelado vascular pulmonar medido por OCT ni por cateterismo derecho. En cambio, mayor edad no se relacionó con la presencia de remodelado vascular pulmonar significativo medido por OCT (tabla 9), pero sí por cateterismo convencional (tabla 10). Tampoco se encontraron diferencias significativas en el desarrollo de remodelado vascular pulmonar en función de la presencia de fibrilación auricular, el tipo de cardiopatía subyacente o los años de evolución de la misma (tabla 9, tabla 10). El perfil clínico INTERMACS no se asoció con las resistencias vasculares ni tampoco con la evaluación morfológica de las arterias pulmonares, mientras que la gravedad de los síntomas diarios según la clasificación de la NYHA sí que se relacionó con resistencias más elevadas (tabla 10). Respecto al tratamiento de insuficiencia cardiaca, los pacientes que tomaban betabloqueantes demostraron mayor engrosamiento intimal (tabla 9) mientras que aquellos que recibían sacubitrilo/valsartán mostraron unas resistencias vasculares pulmonares más bajas (tabla 10).

Sobre los parámetros ecocardiográficos, el engrosamiento intimal sí que mostró correlación estadísticamente significativa con el tiempo de aceleración arterial pulmonar, la presión sistólica arterial pulmonar y el acoplamiento ventrículo-arterial medidos por ecocardiograma transtorácico (figura 12). En cambio, ni el grado de insuficiencia tricuspídea ni ninguna de las medidas de función sistólica del ventrículo derecho se asociaron al remodelado vascular pulmonar medido por OCT (tabla 9) ni por cateterismo derecho (tabla 10).



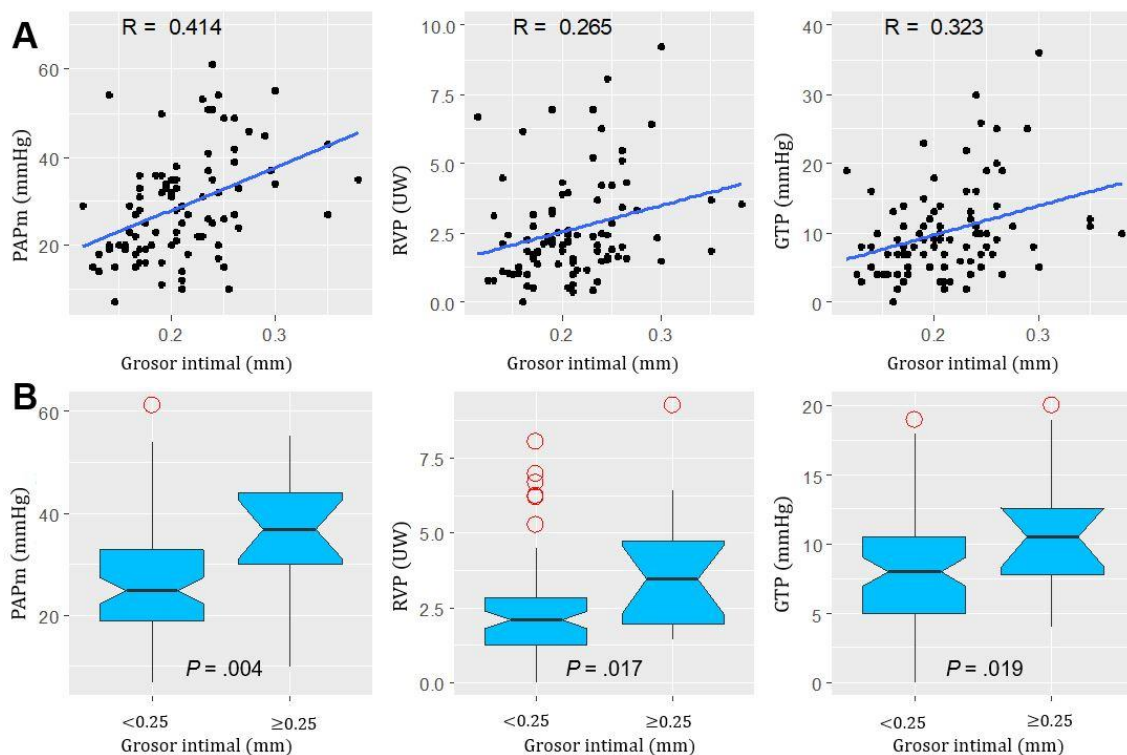
**Figura 12. Correlación de Pearson entre los parámetros morfológicos de remodelado vascular pulmonar (grosor intimal) y los hallazgos ecardiográficos. A: acoplamiento ventrículo-arterial obtenido mediante el cociente entre el TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion) y la presión sistólica arterial pulmonar. B: tiempo de aceleración arterial pulmonar medido por Doppler pulsado en milisegundos. C: Estimación no invasiva de la presión sistólica arterial pulmonar.**

Respecto al acoplamiento ventrículo-arterial, un grosor intimal mayor de 0,2 mm fue en este caso el mejor punto de corte asociándose de forma significativa con menores valores de acoplamiento medido por ecocardiograma transtorácico (figura 13).



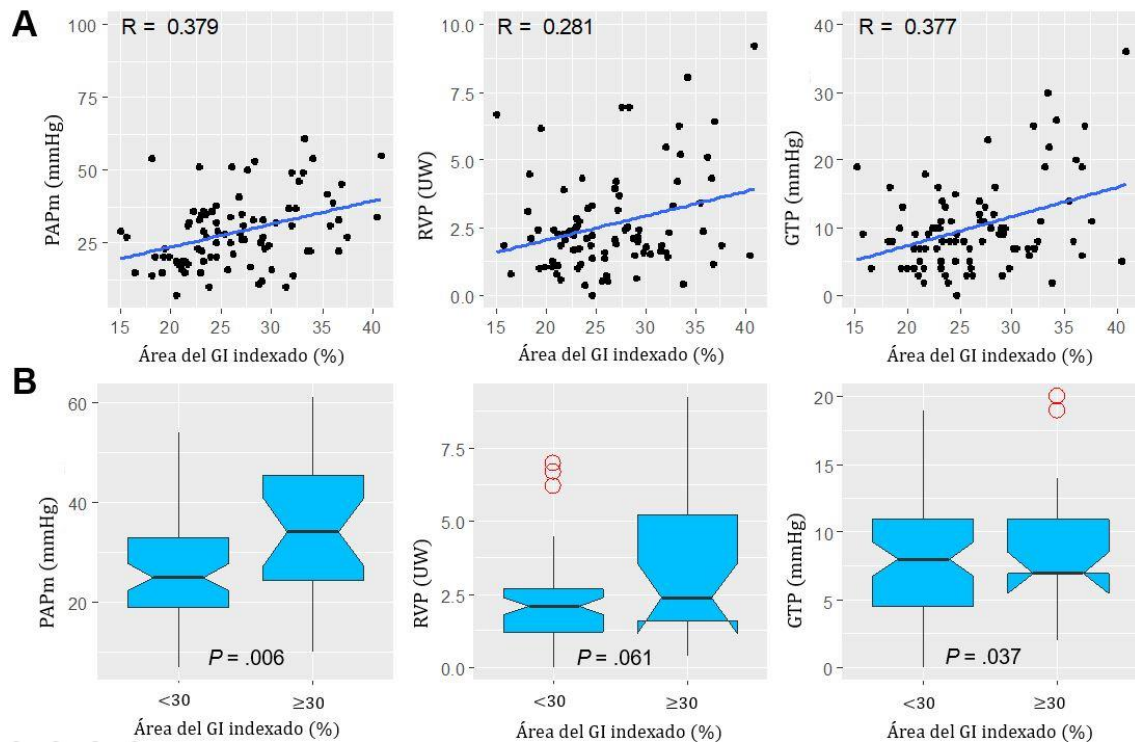
**Figura 13. Diagrama de cajas mostrando la relación entre el grosor intimal y el acoplamiento ventrículo-arterial obtenido mediante el cociente entre el TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion) y la presión sistólica arterial pulmonar estimada ecocardiográficamente.**

Por su parte, los datos morfológicos obtenidos por OCT se relacionaron significativamente con los parámetros hemodinámicos arrojados por el estudio hemodinámico mediante cateterismo derecho. Aquellos pacientes con un grosor intimal superior a 0,25 mm mostraron significativamente mayores presiones pulmonares, resistencias vasculares, complianza y gradiente transpulmonar (tabla 9, figura 14). Además, el grosor intimal se correlacionó tanto con las presiones pulmonares como con las resistencias, la complianza arterial pulmonar y el gradiente transpulmonar (figura 14).



**Figura 14. Asociación del grosor intimal con los principales parámetros hemodinámicos. A: correlación lineal de Pearson. B: diagrama de cajas. GTP: gradiente transpulmonar. PAPm: presión arterial pulmonar media. RVP: resistencias vasculares pulmonares.**

Por su lado, el análisis del área del grosor intimal indexada obtuvo similares resultados respecto a los datos funcionales del cateterismo convencional (figura 15).



**Figura 15. Asociación del área del grosor intimal (GI) indexada con los principales parámetros hemodinámicos. A: correlación lineal de Pearson. B: diagrama de cajas. GTP: gradiente transpulmonar. PAPm: presión arterial pulmonar media. RVP: resistencias vasculares pulmonares.**

En la figura 16 se muestra la curva característica operativa del receptor (COR) del grosor intimal y el área del grosor intimal indexado en cuanto a la predicción de resistencias vasculares elevadas.

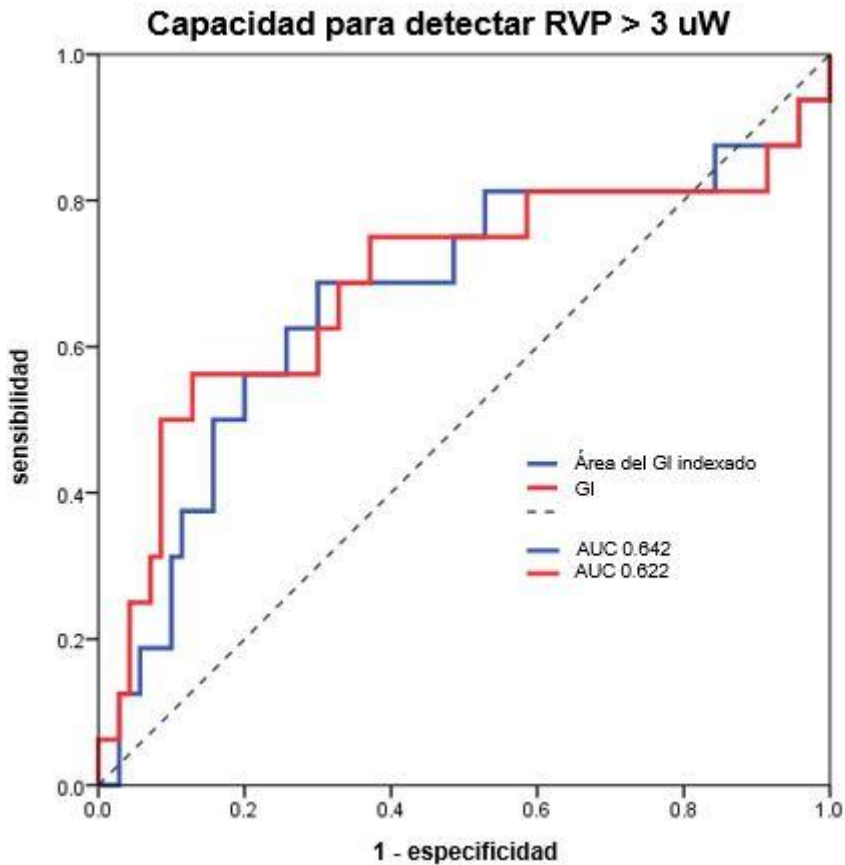


Figura 16. Curva de características operativas del receptor (COR) mostrando la habilidad del grosor intimal (GI) y el área del grosor intimal indexado para discriminar la presencia de resistencias vasculares pulmonares (RVP) elevadas a través de su área bajo la curva (AUC).

**Tabla 9. Diferencias en la muestra en función de la presencia o ausencia de engrosamiento intimal significativo.**

	Grosor intimal < 0,25 mm	Grosor intimal ≥ 0,25 mm	P
N	75	15	
Edad	58,00 [49,00-64,00]	56,00 [48,50-62,00]	0,49
Sexo masculino	59 (78,70%)	12 (80,00%)	1,00
Peso (kg)	77,00 [70,00-90,00]	90,00 [65,00-95,50]	0,60
Altura (cm)	168,00 [162,00-175,00]	171,00 [168,00-181,00]	0,12
Cardiopatía de base			
Miocardiopatía dilatada no isquémica	28 (37,33%)	5 (33,33%)	0,96
Cardiopatía isquémica	25 (33,33%)	5 (33,33%)	0,83
Cardiopatía isquémica	3 (4,00%)	1 (6,66%)	1,00
Cardiopatía valvular	11 (14,66%)	1 (6,66%)	0,44
Miocardiopatía hipertrófica	8 (10,66%)	3 (20,00%)	0,46
Otros			
Tiempo desde el diagnóstico de la cardiopatía (años)	9,00 [2,50-15,00]	9,00 [4,00-16,00]	0,71
Medicación de insuficiencia cardíaca:			
Antagonistas de mineralocorticoides	59 (78,70%)	10 (66,70%)	0,32
Betabloqueantes	53 (70,70%)	14 (93,30%)	0,05
Antagonistas del receptor de angiotensina	6 (8,00%)	3 (20,00%)	0,16
Inhibidores de la ECA	9 (12,00%)	3 (20,00%)	0,41
Sacubitrilo/valsartán	41 (54,70%)	7 (46,70%)	0,57
Clase NYHA III-IV	63 (84,00%)	13 (86,70%)	0,80
Perfil INTERMACS 1-4	43 (57,30%)	7 (46,70%)	0,45
Fibrilación auricular	41 (54,66%)	7 (46,66%)	0,49
Medidas ecocardiográficas:			
FEVI (%)	26,00 [20,00-33,75]	19,50 [15,50-28,75]	0,16
Diámetro telediastólico basal del VD	40,20 ± 7,68	42,60 ± 10,01	0,31
TAPSE (mm)	15,67 ± 3,60	14,62 ± 3,15	0,33
Fracción de acortamiento VD (%)	34,32 ± 9,68	30,85 ± 7,73	0,22
Tiempo de aceleración pulmonar (ms)	90,00 [70,25-116,25]	78,00 [65,00-92,00]	0,42
Gravedad de la insuficiencia mitral			0,56
1	34 (45,33%)	4 (26,70%)	
2	15 (20,00%)	4 (26,70%)	
3	17 (22,70%)	5 (33,33%)	
4	9 (12,00%)	2 (13,33%)	
Gravedad de la insuficiencia tricúspide			0,81
1	20 (30,30%)	3 (25,00%)	
2	19 (28,79%)	4 (33,33%)	
3	20 (30,30%)	3 (25,00%)	
4	7 (10,60%)	2 (16,67%)	
PAPs estimada mediante ecocardiograma (mmHg)	45,00 [30,52-52,75]	48,50 [43,75-61,25]	0,15
TAPSE/PAPs (mm/mmHg)	0,33 [0,24-0,48]	0,28 [0,25-0,38]	0,35
Medidas del cateterismo cardíaco derecho:			
AD (mmHg)	7,00 [4,00-10,00]	8,50 [4,25-13,00]	0,47
PAPs (mmHg)	37,00 [30,00-52,00]	54,00 [44,00-64,00]	0,02
PAPm (mmHg)	25,00 [19,00-33,00]	37,00 [30,00-44,00]	0,004
PAPd (mmHg)	20,00 [12,50-24,00]	27,00 [19,50-29,00]	0,03
PCP (mmHg)	17,50 [12,00-24,00]	20,00 [18,50-28,50]	0,07
GTP	8,00 [5,00-11,00]	11,00 [8,50-19,50]	0,02
GDP	1,00 [-1,00-3,00]	2,00 [-1,00-3,50]	0,61
GC (l/min)	4,10 [3,52-4,63]	3,90 [3,34-4,36]	0,28
RVP (uW)	2,08 [1,28-2,83]	3,44 [1,94-4,73]	0,02
Frecuencia cardíaca (lpm)	74,00 [64,00-83,00]	70,00 [67,25-73,50]	0,80
Volumen latido (ml)	57,84 [47,28-67,89]	53,46 [48,05-61,60]	0,46
Compliance arterial pulmonar (ml/mmHg)	2,73 [1,75-3,60]	1,70 [1,39-2,25]	0,03
Medidas OCT:			
Diámetro interno (mm)	3,29 ± 0,46	3,58 ± 0,41	0,02
Diámetro externo (mm)	3,68 ± 0,49	4,17 ± 0,47	< 0,001
Grosor intimal (mm)	0,19 ± 0,04	0,29 ± 0,04	< 0,001
Área de grosor intimal (mm <sup>2</sup> )	2,15 ± 0,59	3,57 ± 0,87	< 0,001
Grosor intimal indexado (%)	11,88 ± 2,18	16,28 ± 1,66	< 0,001
Área de grosor intimal indexado (%)	25,04 ± 4,83	34,70 ± 3,80	< 0,001

Los valores están representados como media±desviación estándar para las variables continuas de distribución normal y mediana [rango intercuartílico] para aquellas de distribución no normal. AD: aurícula derecha. ECA: enzima convertora de angiotensina. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo. GC: gasto cardíaco. GDP: gradiente diastólico pulmonar. GTP: gradiente transpulmonar. INTERMACS: Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support. NYHA: New York Heart Association. OCT: tomografía de coherencia óptica. PAP (s/m/d): presión arterial pulmonar (sistólica/media/diastólica). PCP: presión capilar pulmonar. RVP: resistencias vasculares pulmonares. TAPSE: Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion. VD: ventrículo derecho.

**Tabla 10. Diferencias en la muestra en función de la presencia o ausencia de resistencias vasculares pulmonares elevadas.**

	RVP < 3 uW	RVP ≥ 3 uW	P
N	62*	27*	
Edad	58,50 [52,50-64,00]	53,00 [43,00-60,50]	0,04
Sexo masculino	50 (80,60%)	20 (74,10%)	0,68
Peso (kg)	78,50 [69,75-92,00]	79,00 [68,50-90,00]	0,90
Altura (cm)	170,00 [164,00-177,25]	169,00 [161,00-174,00]	0,50
Cardiopatía de base			
Miocardiopatía dilatada no isquémica	25 (40,32%)	8 (29,63%)	0,72
Cardiopatía isquémica	20 (32,26%)	9 (33,34%)	0,98
Cardiopatía valvular	2 (3,23%)	2 (7,41%)	0,57
Miocardiopatía hipertrófica	8 (12,90%)	4 (14,81%)	0,91
Otros	7 (11,29%)	4 (14,81%)	0,68
Tiempo desde el diagnóstico de la cardiopatía (años)	10,00 [4,00-17,00]	8,00 [2,00-14,50]	0,35
Medicación de insuficiencia cardíaca:			
Antagonistas de mineralocorticoides	46 (74,20%)	22 (81,50%)	0,46
Betabloqueantes	47 (75,80%)	19 (70,40%)	0,59
Antagonistas del receptor de angiotensina	5 (8,10%)	4 (14,80%)	0,33
Inhibidores de la ECA	8 (12,90%)	3 (11,10%)	0,81
Sacubitrilo/valsartán	39 (62,90%)	9 (33,33%)	0,02
Clase NYHA III-IV	49 (79,00%)	26 (96,30%)	0,04
Perfil clínico INTERMACS 1-4	34 (54,80%)	15 (55,60%)	0,95
Fibrilación auricular	37 (59,70%)	11 (40,70%)	0,16
Medidas ecocardiográficas:			
FEVI (%)	25,00 [18,75-32,25]	26,00 [19,50-39,00]	0,76
Diámetro telediastólico basal del VD	40,43 ± 8,25	41,46 ± 8,11	0,61
TAPSE (mm)	15,74 ± 3,53	14,75 ± 3,47	0,25
Fracción de acortamiento VD (%)	34,74 ± 9,64	31,04 ± 8,44	0,11
Tiempo de aceleración pulmonar (ms)	95,00 [81,75-127,00]	72,00 [62,50-88,50]	0,02
Gravedad de la insuficiencia mitral			0,79
1	24 (38,70%)	14 (51,80%)	
2	15 (24,20%)	4 (14,80%)	
3	15 (24,20%)	6 (22,20%)	
4	8 (12,90%)	3 (11,10%)	
Gravedad de la insuficiencia tricúspide			0,72
1	16 (29,63%)	8 (34,78%)	
2	14 (25,93%)	7 (30,43%)	
3	17 (31,48%)	6 (26,09%)	
4	7 (12,96%)	2 (8,70%)	
PAPs estimada mediante ecocardiograma (mmHg)	41,00 [30,00-56,00]	50,00 [44,25-62,50]	0,03
TAPSE/PAPs (mm/mmHg)	0,37 [0,26-0,54]	0,27 [0,23-0,35]	0,02
Medidas del cateterismo cardíaco derecho:			
AD (mmHg)	6,00 [3,25-10,00]	9,00 [5,25-13,00]	0,03
PAPs (mmHg)	35,00 [28,50-46,00]	60,00 [43,50-71,00]	< 0,001
PAPm (mmHg)	22,50 [18,00-31,75]	36,00 [31,00-49,00]	< 0,001
PAPd (mmHg)	16,00 [11,25-24,00]	28,50 [22,50-35,25]	< 0,001
PCP (mmHg)	16,00 [12,00-23,75]	23,00 [14,75-28,00]	0,02
GTP	7,00 [4,00-9,00]	16,00 [12,50-21,00]	< 0,001
GDP	0,00 [-2,00-2,00]	5,00 [2,00-11,00]	< 0,001
GC (l/min)	4,22 [3,76-4,80]	3,52 [3,12-4,13]	0,001
RVP (uW)	1,73 [1,12-2,18]	4,33 [3,61-6,22]	< 0,001
Frecuencia cardíaca (lpm)	71,00 [63,75-81,25]	71,50 [68,00-85,00]	0,44
Volumen latido (ml)	61,00 [48,02-71,96]	48,69 [37,67-55,52]	0,001
Compliance arterial pulmonar (ml/mmHg)	3,04 [2,14-4,18]	1,67 [1,20-2,11]	< 0,001
Medidas OCT:			
Diámetro interno (mm)	3,34 ± 0,50	3,35 ± 0,37	0,93
Diámetro externo (mm)	3,75 ± 0,55	3,81 ± 0,45	0,59
Grosor intimal (mm)	0,20 ± 0,04	0,23 ± 0,06	0,02
Área de grosor intimal (mm <sup>2</sup> )	2,29 ± 0,76	2,63 ± 0,97	0,08
Grosor intimal indexado (%)	12,17 ± 2,33	13,67 ± 3,16	0,02
Área de grosor intimal indexado (%)	25,67 ± 5,23	28,54 ± 6,83	0,04

Los valores están representados como media±desviación estándar para las variables continuas de distribución normal y mediana [rango intercuartílico] para aquellas de distribución no normal. AD: aurícula derecha. ECA: enzima convertora de angiotensina. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo. GC: gasto cardíaco.

GDP: gradiente diastólico pulmonar. GTP: gradiente transpulmonar. INTERMACS: Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support. NYHA: New York Heart Association. OCT: tomografía de coherencia óptica. PAP (s/m/d): presión arterial pulmonar (sistólica/media/diastólica). PCP: presión capilar pulmonar. RVP: resistencias vasculares pulmonares. TAPSE: Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion. VD: ventrículo derecho. \* No fue posible obtener el gasto cardíaco de un paciente de forma que no se pudo calcular su RVP.

## 5.5 Asociación de la OCT pulmonar con el pronóstico

Tras un año de seguimiento, falleció un total de 19 pacientes (21,10%), 10 de ellos (11,10%) por progresión de la insuficiencia cardiaca antes de ser sometidos a trasplante. 49 fueron trasplantados (54,40%), de los cuales 9 fallecieron en el primer año (seis por fracaso primario del injerto, un rechazo agudo, un distrés respiratorio secundario a infección por coronavirus y un ictus hemorrágico).

El compuesto de muerte o reingreso por insuficiencia cardiaca (tanto pre como postrasplante) se asoció con el sexo masculino, un perfil INTERMACS avanzado (3-4), la presencia de fibrilación auricular e insuficiencia mitral significativa. No obstante, en el análisis multivariante sólo un INTERMACS 3-4 predijo la variable compuesta de muerte o reingreso por insuficiencia cardiaca (tabla 11).

**Tabla 11. Análisis de regresión logística multivariado entre los predictores del combinado de muerte o reingreso por IC.**

	OR (IC95%)	P
Edad	1,00 (0,96-1,05)	0,83
Sexo masculino	2,91 (0,87-9,74)	0,08
Perfil INTERMACS 3-4	5,54 (1,97-15,56)	0,01
Fibrilación auricular	2,49 (0,90-6,87)	0,08
Insuficiencia mitral significativa	2,09 (0,68-6,47)	0,20

**IC: intervalo de confianza. INTERMACS: Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support. OR: odds ratio.**

La valoración del remodelado vascular pulmonar mediante OCT y cateterismo derecho no tuvo relación pronóstica ni en la muestra global (tabla 12, figura 17 y figura 18) ni tampoco en el subgrupo de pacientes sometidos a trasplante cardiaco (tabla 13, figura 19).

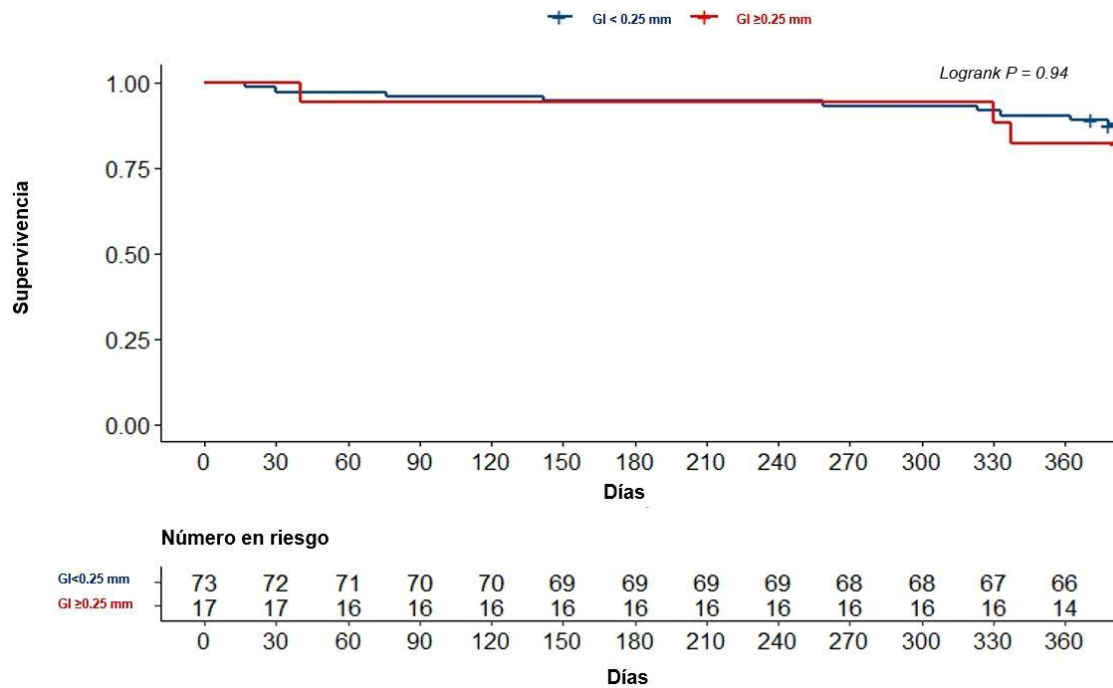


Figura 17. Curva de Kaplan-Meier mostrando las diferencias en cuanto a mortalidad global al año de seguimiento en función de la presencia de engrosamiento intimal significativo en toda la muestra. GI: grosor intimal.

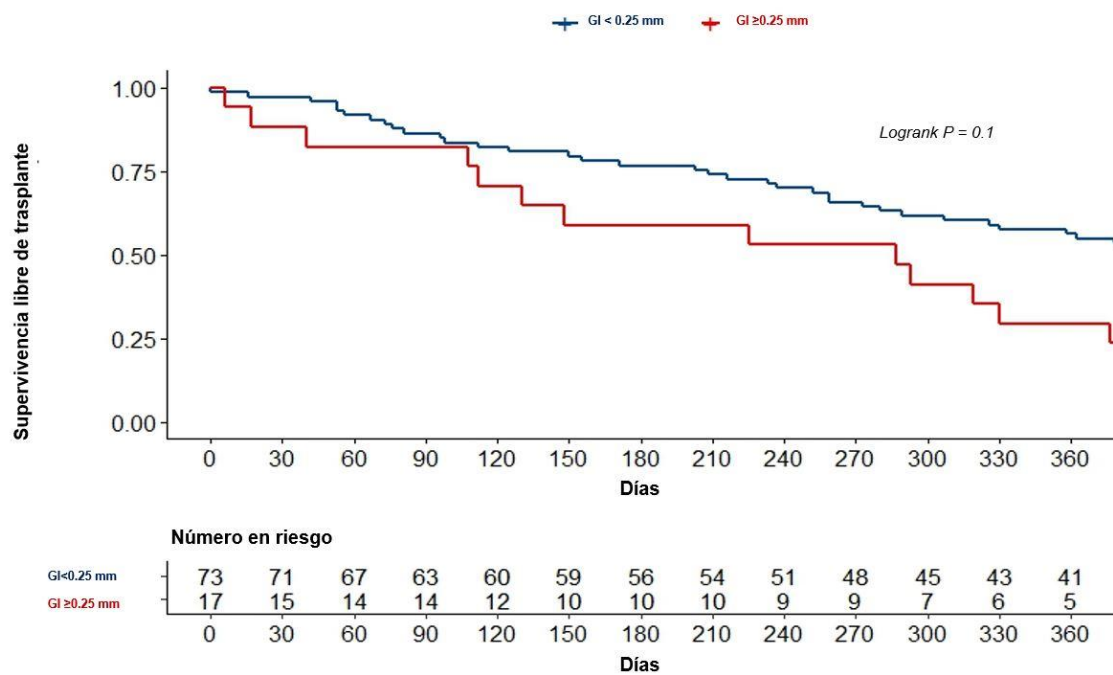
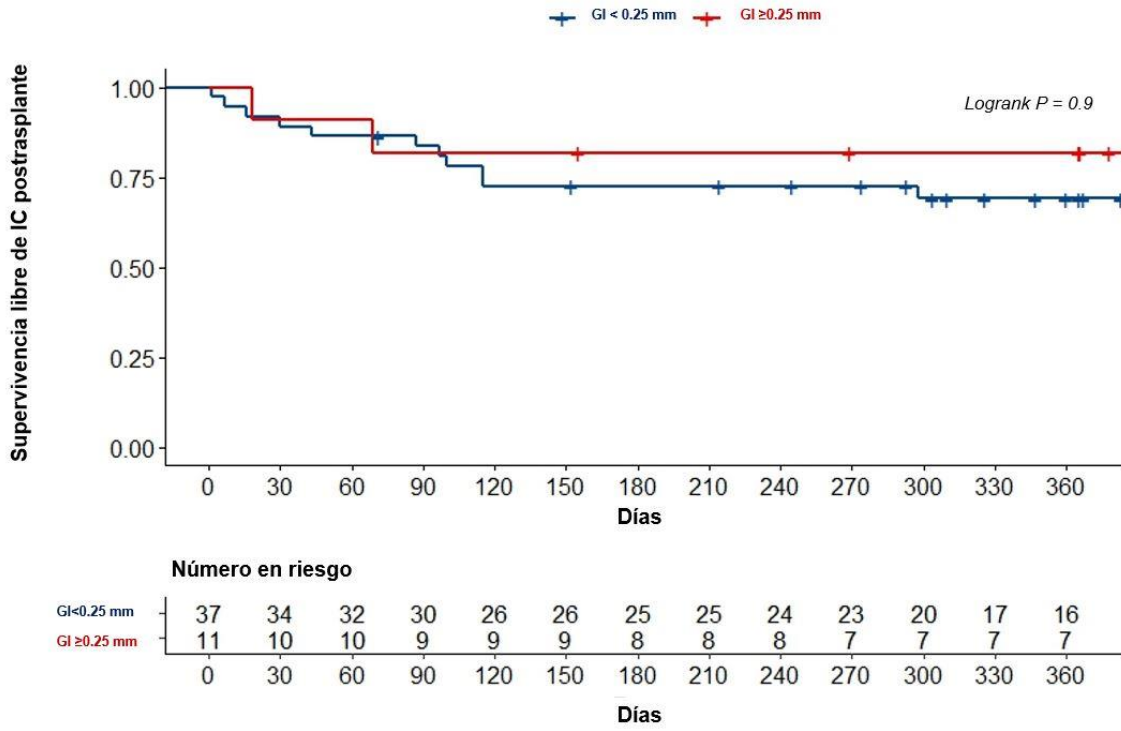


Figura 18. Curva de Kaplan-Meier mostrando las diferencias en cuanto a muerte o necesidad de trasplante cardíaco al año de seguimiento en función de la presencia de engrosamiento intimal significativo. GI: grosor intimal. IC: insuficiencia cardíaca.



**Figura 19. Curva de Kaplan-Meier mostrando las diferencias en cuanto a muerte o IC postrasplante al año de seguimiento en los pacientes trasplantados según la presencia de engrosamiento intimal significativo. GI: grosor intimal. IC: insuficiencia cardiaca.**

**Tabla 12. Características clínicas, ecocardiográficas, hemodinámicas y morfológicas en función del desarrollo de eventos en el seguimiento.**

	Muerte o ingreso por IC	Vivo sin ingresos por IC	P
<b>N</b>	<b>36</b>	<b>54</b>	
<b>Edad</b>	<b>56,00 [44,30-61,00]</b>	<b>58,50 [50,50-65,30]</b>	<b>0,33</b>
<b>Sexo masculino</b>	<b>24 (66,70%)</b>	<b>47 (87,00%)</b>	<b>0,02</b>
<b>Peso (kg)</b>	<b>77,00 [70,50-96,50]</b>	<b>79,00 [67,00-90,00]</b>	<b>0,40</b>
<b>Altura (cm)</b>	<b>170,00 [160,00-179,00]</b>	<b>169,00 [166,00-175,00]</b>	<b>0,82</b>
<b>Cardiopatía de base</b>			
Miocardiopatía dilatada no isquémica	14 (38,90%)	19 (35,20%)	0,72
Cardiopatía isquémica	11 (30,60%)	19 (35,20%)	0,65
Cardiopatía valvular	0 (0,00%)	4 (7,40%)	0,09
Miocardiopatía hipertrófica	7 (19,40%)	5 (9,30%)	0,16
Otros	4 (11,10%)	7 (12,90%)	0,49
<b>Medicación de insuficiencia cardiaca:</b>			
Antagonistas de mineralocorticoides	28 (77,80%)	41 (75,90%)	0,84
Betabloqueantes	30 (83,30%)	37 (68,50%)	0,11
Antagonistas del receptor de angiotensina	5 (13,90%)	4 (7,40%)	0,32
Inhibidores de la ECA	6 (16,70%)	6 (11,10%)	0,45
Sacubitrilo/valsartán	19 (52,80%)	29 (53,70%)	0,93
<b>Clase NYHA III-IV</b>	<b>28 (77,80%)</b>	<b>47 (87,00%)</b>	<b>0,25</b>
<b>Perfil clínico INTERMACS 3-4</b>	<b>10 (27,80%)</b>	<b>40 (74,10%)</b>	<b>0,001</b>
<b>Fibrilación auricular</b>	<b>13 (36,10%)</b>	<b>35 (64,80%)</b>	<b>0,007</b>
<b>Medidas ecocardiográficas:</b>			
FEVI (%)	28,00 [20,00-35,00]	25,00 [18,00-32,00]	0,16
Diámetro telediastólico basal del VD	38,00 [33,00-45,50]	42,00 [37,00-47,00]	0,08
TAPSE (mm)	16,00 [12,00-18,80]	15,00 [13,00-18,00]	0,50
Fracción de acortamiento VD (%)	35,00 [28,00-43,00]	33,00 [25,00-40,00]	0,51
Tiempo de aceleración pulmonar (ms)	92,00 [62,80-119,50]	87,00 [70,00-98,50]	0,79
<b>Insuficiencia mitral significativa</b>	<b>8 (22,20%)</b>	<b>25 (46,30%)</b>	<b>0,02</b>
<b>Insuficiencia tricúspide significativa</b>	<b>2 (5,60%)</b>	<b>7 (12,90%)</b>	<b>0,25</b>
<b>PAPs estimada mediante ecocardiograma (mmHg)</b>	<b>42,00 [30,30-50,00]</b>	<b>47,00 [34,60-59,50]</b>	<b>0,79</b>
<b>Medidas del cateterismo cardiaco derecho:</b>			
PAPm (mmHg)	25,50 [17,80-38,10]	27,30 [19,60-31,20]	0,67
PCP (mmHg)	18,00 [12,00-24,00]	18,50 [13,00-25,00]	0,80
GTP	8,30 [5,10-12,40]	9,00 [5,70-11,70]	0,67
GC (l/min)	4,10 [3,60-4,60]	4,10 [3,40-4,60]	0,76
RVP (uW)	2,20 [1,30-3,70]	2,00 [1,40-3,20]	0,99
<b>Compliance arterial pulmonar (ml/mmHg)</b>	<b>2,59 [1,70-3,94]</b>	<b>2,53 [1,65-3,49]</b>	<b>0,74</b>
<b>Medidas OCT:</b>			
Grosor intimal (mm)	0,20 ± 0,50	0,20 ± 0,60	0,87
Área del grosor intimal (mm <sup>2</sup> )	2,40 ± 0,70	2,40 ± 0,90	0,81
Grosor intimal indexado (%)	12,60 ± 2,80	12,60 ± 2,60	0,96
Área del grosor intimal indexado (%)	20,90 ± 3,80	20,90 ± 3,60	0,98

Los valores están representados como media±desviación estándar para las variables continuas de distribución normal y mediana [rango intercuartílico] para aquellas de distribución no normal. ECA: enzima convertora de angiotensina. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo. GC: gasto cardiaco. GTP: gradiente transpulmonar. IC: insuficiencia cardiaca. INTERMACS: Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support. NYHA: New York Heart Association. OCT: tomografía de coherencia óptica. PAPm: presión arterial pulmonar media. PCP: presión capilar pulmonar. RVP: resistencias vasculares pulmonares. TAPSE: Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion. VD: ventrículo derecho.

**Tabla 13. Resultados de los pacientes sometidos a trasplante cardiaco de acuerdo a la presencia de engrosamiento intimal por OCT pulmonar.**

	Grosor intimal < 0,25 mm	Grosor intimal ≥ 0,25 mm	P
<b>N</b>	38	11	
<b>Edad</b>	56,00 [48,80-64,00]	55,00 [43,00-59,00]	0,76
<b>Sexo masculino</b>	29 (76,30%)	9 (81,80%)	0,61
<b>Peso (kg)</b>	76,00 [66,00-87,00]	75,00 [64,00-100,00]	0,99
<b>Altura (cm)</b>	168,00 [159,00-173,00]	171,00 [166,00-175,00]	0,10
<b>Clase NYHA III-IV</b>	34 (89,50%)	10 (90,90%)	0,98
<b>Perfil clínico INTERMACS 3-4</b>	29 (76,30%)	4 (36,40%)	0,01
<b>Medidas ecocardiográficas:</b>			
FEVI (%)	25,00 [19,80-34,30]	28,00 [17,00-53,00]	0,82
Diámetro telediastólico basal del VD	40,00 [31,50-45,30]	40,50 [35,30-45,30]	0,99
TAPSE (mm)	15,00 [12,00-17,80]	14,00 [12,80-17,30]	0,74
Fracción de acortamiento VD (%)	33,00 [27,00-43,00]	29,00 [27,30-39,00]	0,78
Tiempo de aceleración pulmonar (ms)	90,00 [71,50-97,50]	75,00 [64,30-117,50]	0,64
<b>Insuficiencia mitral significativa</b>	15 (39,50%)	4 (36,40%)	0,90
<b>Insuficiencia tricúspide significativa</b>	3 (7,90%)	1 (9,10%)	0,93
<b>PAPs estimada mediante ecocardiograma (mmHg)</b>	46,50 [31,00-57,00]	50,00 [37,00-65,00]	0,94
<b>Medidas del cateterismo cardiaco derecho:</b>			
AD (mmHg)	6,05 [4,00-10,30]	9,00 [5,50-14,00]	0,47
PAPs (mmHg)	37,00 [30,80-52,50]	46,00 [40,00-72,00]	0,15
PAPm (mmHg)	24,50 [18,50-33,50]	35,30 [26,70-44,00]	0,15
PAPd (mmHg)	19,00 [11,80-24,00]	28,00 [20,00-30,00]	0,28
PCP (mmHg)	18,00 [11,80-24,00]	28,00 [16,00-30,00]	0,28
GTP	7,70 [5,30-10,80]	11,00 [6,30-13,70]	0,11
GC (l/min)	4,10 [3,50-4,60]	3,90 [3,40-4,50]	0,54
RVP (uW)	1,90 [1,40-2,60]	3,10 [1,80-3,40]	0,45
<b>Complianza arterial pulmonar (ml/mmHg)</b>	2,90 [1,70-3,50]	1,70 [1,20-3,80]	0,32
<b>Fallo aislado de VD grave postrasplante</b>	8 (21,10%)	1 (9,10%)	0,37
<b>Fallo primario del injerto grave</b>	7 (18,40%)	2 (18,20%)	0,96
<b>Fracaso renal agudo que requiere TDER</b>	6 (15,80%)	3 (27,30%)	0,41
<b>Tiempo de isquemia</b>	222,50 [153,80-260,00]	222,00 [120,00-241,00]	0,32
<b>Tiempo de estancia en UCI (días)</b>	8,00 [6,00-18,00]	6,00 [5,00-12,00]	0,92
<b>Ingreso por IC postrasplante</b>	3 (7,90%)	2 (18,20%)	0,30
<b>Muerte postrasplante</b>	8 (21,10%)	1 (9,10%)	0,38

Los valores están representados como media±desviación estándar para las variables continuas de distribución normal y mediana [rango intercuartílico] para aquellas de distribución no normal. AD: aurícula derecha. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo. GC: gasto cardiaco. GTP: gradiente transpulmonar. IC: insuficiencia cardiaca. INTERMACS: Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support. NYHA: New York Heart Association. OCT: tomografía de coherencia óptica. PAP (s/m/d): presión arterial pulmonar sistólica/media/diastólica. PCP: presión capilar pulmonar. RVP: resistencias vasculares pulmonares. TAPSE: Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion. TDER: terapia de depuración extrarrenal. VD: ventrículo derecho. UCI: unidad de cuidados intensivos



## 6. DISCUSIÓN

El presente estudio demuestra que la OCT de arterias pulmonares es un procedimiento seguro, reproducible y factible en pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada y que el grosor intimal obtenido mediante OCT se correlaciona significativamente con la valoración hemodinámica clásica realizada mediante cateterismo derecho (resistencias vasculares pulmonares, gradiente transpulmonar y presión arterial pulmonar). Sin embargo, no se ha obtenido relación pronóstica significativa con los datos ecocardiográficos, hemodinámicos y morfológicos de hipertensión pulmonar en este subgrupo de pacientes.

### 6.1 El eterno enigma de la circulación pulmonar

A pesar de que hace casi cuatro siglos que Harvey describiera con acierto la fisiología básica de la circulación pulmonar, su entendimiento aún sigue lleno de incógnitas. La inaccesibilidad a su estudio hizo que fuera prácticamente olvidada hasta la segunda mitad del siglo XX con la introducción del cateterismo cardiaco derecho. Un comité de expertos de la Organización Mundial de la Salud ya reportó en 1961 que la presión pulmonar media normal estaba alrededor de 15 mmHg y casi nunca por encima de 20, sin apenas variar por sexo, edad o raza,<sup>110</sup> habiéndose confirmado estos datos posteriormente.<sup>21</sup> No obstante, la definición no ha cambiado desde el primer simposio de hipertensión pulmonar

en Génova en 1973, donde se estableció como punto de corte una presión arterial pulmonar media  $\geq 25$  mmHg de forma arbitraria, hasta 2018 cuando se reclasificó a los pacientes de acuerdo a un punto de corte (20 mmHg) que buscaba un diagnóstico más precoz y estaba basado por primera vez en evidencia robusta de que pequeños aumentos de presión arterial pulmonar entre 19 y 24 mmHg conllevan peor pronóstico.<sup>23-25</sup> Con este mismo planteamiento, en 2022 se ha bajado también el umbral de las resistencias vasculares pulmonares de 3 a 2 uW en base a estudios que han demostrado peor pronóstico a partir de este punto de corte en diferentes formas de hipertensión pulmonar.<sup>26,27</sup>

La hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatía izquierda ha sido considerada un mero epifenómeno durante décadas, probablemente fruto del desconocimiento de la misma y de la ausencia de dianas terapéuticas específicas. Posteriormente, ha ido adquiriendo cada vez mayor protagonismo desde el desarrollo de los vasodilatadores pulmonares para otras formas de hipertensión pulmonar, así como los avances en el cateterismo derecho para descartar hipertensión pulmonar grave en el pretrasplante cardiaco o como paso previo a valorar el cierre de comunicaciones intracardiacas. Así, actualmente el estudio de la circulación pulmonar en la insuficiencia cardiaca debe ser prioritario dada su gravedad y su prevalencia. Por una parte, la hipertensión pulmonar es uno de los principales determinantes pronósticos en estos pacientes asociándose de forma independiente con peor tolerancia al esfuerzo, fracaso del ventrículo derecho, reingreso hospitalario y mortalidad.<sup>18</sup> Por otra parte, la hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatía izquierda constituye alrededor del 70% de los casos de hipertensión pulmonar y, entre los pacientes con insuficiencia cardiaca, más de la mitad tienen hipertensión pulmonar

secundaria.<sup>16</sup> De hecho, es especialmente frecuente entre aquellos con insuficiencia cardiaca de origen valvular mitral, insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada o en paciente en insuficiencia cardiaca avanzada, donde presumiblemente el 100% de los casos asocian hipertensión pulmonar.<sup>4,6,18</sup>

Generalmente se acepta que la transmisión retrógrada de las presiones de llenado izquierdas elevadas produce una vasoconstricción reactiva del lecho precapilar pulmonar para proteger del edema alveolar. Estos son los casos de hipertensión pulmonar poscapilar aislada en los que todo el componente de presiones elevadas es pasivo. No obstante, el daño alveolo-capilar repetido conduciría a cambios estructurales en el lecho vascular a través de una compleja interacción entre la disfunción endotelial, la activación de vías proinflamatorias y una respuesta proliferativa de la matriz extracelular en pacientes genéticamente predispuestos.<sup>18,42</sup> Actualmente, la única forma de medirlo con la que contamos son las resistencias vasculares pulmonares  $\geq 2$  UW, elemento que define a la hipertensión pulmonar combinada, previamente conocida como desproporcionada (ver apartado 1.1.5).<sup>28</sup> La hipertensión pulmonar combinada confiere un pronóstico mucho peor que el de la poscapilar aislada, siendo equiparable al de la hipertensión pulmonar arterial o primaria.<sup>111</sup> Por ello, se postula que tenga lugar un remodelado vascular pulmonar a nivel precapilar que acelere el desarrollo de fracaso del ventrículo derecho condicionando su pronóstico ominoso.

Sin embargo, este enfoque simplista de la hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatía izquierda adolece de serias limitaciones.

En primer lugar, estudios histopatológicos contemporáneos desafían el paradigma clásico de compartimentalización pre y poscapilar del lecho vascular pulmonar, puesto que en pacientes con hipertensión pulmonar combinada las vénulas presentan mayor engrosamiento intimal, hipertrofia y muscularización que las arteriolas, remedando formas atenuadas de enfermedad venooclusiva pulmonar.<sup>49</sup> En esta línea, trabajos recientes con ecocardiografía de esfuerzo, ecografía pulmonar y ergoespirometría demuestran no sólo mayor afectación de la difusión alveolar, desacoplamiento ventrículo-arterial y peor relación ventilación-perfusión, sino también más congestión pulmonar en pacientes con hipertensión pulmonar combinada que en aquellos con poscapilar aislada.<sup>48</sup>

Por lo tanto, el componente clásicamente definido como precapilar realmente engloba no sólo un remodelado vascular arteriolar pulmonar sino también un remodelado más importante a nivel de vénulas, junto con un engrosamiento y profunda alteración de la arquitectura de la barrera alveolo-capilar. Este hecho puede ser el responsable de los múltiples intentos frustrados de demostrar beneficio de los vasodilatadores arteriales pulmonares específicos (inhibidores de fosfodiesterasa-5, fármacos anti-endotelina, análogos de prostanoïdes...) en pacientes con hipertensión pulmonar combinada.<sup>112</sup> De esta forma, aunque las presiones de llenado se normalicen o incluso la causa inicial esté corregida (fracción de eyección recuperada, valvulopatía reparada...), el aumento de flujo pulmonar a nivel precapilar puede encontrar un daño vascular poscapilar más importante con el consiguiente riesgo de edema pulmonar.<sup>50</sup> Además, los mecanismos biológicos que subyacen a la hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatía izquierda son en gran parte desconocidos y extrapolados del campo de la hipertensión pulmonar primaria, de forma que

profundizar en las bases biológicas de la forma poscapilar podría poner en el punto de mira nuevas dianas terapéuticas.<sup>42</sup>

En segundo lugar, la hipertensión pulmonar del grupo 2 no es simplemente una consecuencia de las presiones de llenado izquierdas y merece un estudio pormenorizado e independiente. Aunque aún no los definamos, probablemente haya diferentes fenotipos de hipertensión pulmonar del grupo 2 dada la heterogeneidad de cardiopatía subyacente existentes (enfermedad valvular, cardiopatía isquémica, fibrilación auricular, fracción de eyección deprimida o preservada...) y que, incluso entre pacientes que comparten la misma cardiopatía de base, se puede encontrar todo el espectro de gravedad de la misma.<sup>113,114</sup> En ocasiones, puede ser tan grave que adopte un curso evolutivo propio y sea lo que condicione el pronóstico. De hecho, esto ocurre típicamente tras la corrección quirúrgica de la enfermedad valvular mitral, quedando en un grupo significativo de casos una hipertensión pulmonar residual persistente que conduce a fracaso derecho y que tampoco ha demostrado responder a los vasodilatadores arteriales pulmonares específicos.<sup>46</sup>

En cambio, el remodelado vascular pulmonar sí que ha demostrado ser reversible a medio-largo plazo tras el trasplante cardíaco.<sup>64,65</sup> Los vasodilatadores pulmonares también son ampliamente utilizados con escasa evidencia en la optimización hemodinámica pretrasplante cardíaco de los casos con hipertensión pulmonar combinada, aunque actualmente se está generalizando el implante de una asistencia ventricular izquierda para descargar el ventrículo izquierdo y normalizar las presiones de llenado lo que también ha generado evidencia a favor del remodelado vascular reverso a medio-largo

plazo.<sup>66,67,115</sup> No obstante, hay que destacar que las mediciones habituales del estudio hemodinámico en pacientes con asistencia ventricular están invariablemente reducidas de forma artificial porque el flujo del dispositivo está en el denominador de la ecuación (ver ecuación 6).<sup>116</sup>

Finalmente, cabe preguntarse si con el cateterismo derecho convencional medimos lo que realmente ocurre en la circulación pulmonar. Se trata de una red pulsátil y compleja de interacciones entre ventrículo derecho, capacidad pulmonar y ventrículo izquierdo, que deben estar perfectamente acoplados y que resumirlos en términos de presión y flujo puede ser insuficiente. Por ello, existen esfuerzos por conseguir aproximarse de forma más precisa a su fisiología.

## **6.2 El reto de cuantificar el remodelado vascular pulmonar**

La valoración no invasiva del remodelado vascular pulmonar mediante ecocardiograma es válida como aproximación inicial y despistaje poblacional, consiguiendo determinar la probabilidad de que un paciente presente o no hipertensión pulmonar. No obstante, es insuficientemente precisa como para realizar un estudio pormenorizado en un paciente concreto, tal y como se desarrolla en el apartado 1.3.1.<sup>68,69,71</sup>

Aunque el cateterismo cardiaco derecho sigue siendo el método diagnóstico de elección para el remodelado vascular pulmonar, presenta múltiples inconvenientes (ver apartado 1.3.3): utiliza medidas indirectas, cuenta con importantes limitaciones técnicas y es enormemente dependiente de las

condiciones de carga en el preciso instante que se realiza (volemia, frecuencia cardiaca, tratamiento inotrópico...). Además, existe incertidumbre alrededor del valor pronóstico de diferentes mediciones. El gradiente transpulmonar está enormemente influenciado por la presión capilar pulmonar de forma que se probó la utilidad del gradiente diastólico pulmonar sin éxito.<sup>114,117</sup> Por su parte, las resistencias vasculares pulmonares son el parámetro más sólido, y que ha demostrado tener una relación lineal con la mortalidad,<sup>118-120</sup> aunque tienen menos valor en pacientes congestivos.<sup>18</sup> Este es precisamente el problema de las resistencias vasculares pulmonares y de la concepción estática de la hipertensión pulmonar, pues constituye una medida indirecta del remodelado que en la fórmula para su cálculo (ecuación 6) asume un flujo continuo. En cambio, la relación entre las diferencias de presión y el flujo no es en absoluto lineal puesto que están sometidas al ciclo cardiaco y al acoplamiento entre sí de las diferentes estructuras.<sup>47,114</sup>

La complianza arterial pulmonar (ecuación 7) sí que tiene en cuenta la naturaleza pulsátil del árbol vascular y en algunos estudios ha presentado una asociación más estrecha con el desarrollo de insuficiencia cardiaca y fracaso de ventrículo derecho que las propias resistencias vasculares pulmonares.<sup>118,119</sup> Se encuentra relacionado de forma inversamente proporcional con las resistencias vasculares pulmonares, aunque no es una relación lineal puesto que la complianza cae abruptamente ante pequeños aumentos de la resistencia, lo que sugiere que pueda ser un marcador más precoz de remodelado vascular.<sup>18</sup> Esta curva exponencial será diferente en función de la presión capilar pulmonar y se postula que pueda ser útil para guiar el tratamiento de la hipertensión pulmonar de una forma más personalizada.<sup>113</sup> No obstante, el cálculo que se realiza

habitualmente de la complianza mediante la ecuación 7 asume que todo el volumen sistólico se almacena en el lecho vascular pulmonar en cada latido, obviando las propiedades elásticas de las arterias, que mantienen un flujo continuo en la periferia actuando como reservorio. De una forma más compleja, se puede estimar de manera más precisa la complianza arterial pulmonar usando el análisis de la onda de pulso mediante el modelo de Windkessel de dos elementos.<sup>114</sup>

Otras propiedades pulsátiles e independientes de la carga son el acoplamiento ventrículo-arterial, la transmisión retrógrada de la rigidez auricular izquierda o la transmisión anterógrada y reflexión de las ondas en la pared vascular. Estos fenómenos no pueden ser calculados mediante un cateterismo convencional sino a través de dos modelos hemodinámicos: el estudio en dominio de frecuencias, con la descomposición de Fourier y el cálculo de impedancia; y el análisis de intensidad de ondas. Se trata de formas más precisas de evaluar el comportamiento del árbol vascular pulmonar, aunque aún son suficientemente complejas y costosas como para dar el salto a la práctica clínica diaria y se reducen al campo experimental.<sup>47,98,99</sup>

Otra forma avanzada de análisis hemodinámico que se encuentra en fase de experimentación es el estudio de la morfología de la presión pulmonar en el momento del enclavamiento para discernir el grado de componente precapilar de estos pacientes. Se trata de un procesamiento matemático que descompone la presión de enclavamiento en un componente arteriolar y un componente capilar-venoso en función de la pendiente de la caída de la curva. Este análisis ha demostrado su utilidad en pacientes con hipertensión pulmonar

tromboembólica crónica para predecir la respuesta al tratamiento y en pacientes con hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatía izquierda, donde el componente arteriolar de la presión enclavada correlaciona con el gradiente diastólico pulmonar.<sup>121–123</sup>

Hasta hace escasos años la valoración morfológica se encontraba limitada la biopsia pulmonar o estudios de necropsia. Los cambios histopatológicos descritos como vasculopatía pulmonar congestiva se describieron fundamentalmente en el seno de la enfermedad valvular mitral reumática.<sup>124–127</sup> Cifras más altas de presión arterial pulmonar se asociaban a fibrosis, engrosamiento intimal e hipertrofia de la media en el árbol vascular de los pacientes con hipertensión pulmonar del grupo 2<sup>49,128</sup> (ver apartado 1.1.6). Sin embargo, pruebas menos cruentas están ganando peso en la valoración directa del remodelado vascular pulmonar, siendo la OCT la más prometedora en este campo.

### **6.3 OCT pulmonar hasta la actualidad**

La OCT pulmonar ha sido ampliamente estudiada en los campos de hipertensión pulmonar primaria y la tromboembólica crónica, como se explica en el apartado 1.3.5.<sup>103</sup> En estudios pequeños de pacientes con hipertensión pulmonar primaria ha presentado mejor correlación con la supervivencia y la respuesta al tratamiento que el cateterismo derecho, identificando el desarrollo de enfermedad en estadios incluso más precoces.<sup>104,106,107</sup> Por su lado, en pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica ha demostrado su

utilidad tanto para un diagnóstico más preciso de la presencia de desgarros intimaes o trombo residual como para guiar la angioplastia.<sup>108,109,129</sup>

No obstante, los datos de OCT pulmonar en hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatía izquierda son muy limitados. La única información relevante procede de una muestra de 20 pacientes con enfermedad valvular mitral cuyo grosor intimal se correlacionó significativamente tanto con las resistencias vasculares pulmonares como con el gradiente transpulmonar y las cifras de presión arterial pulmonar.<sup>130</sup>

Nuestro estudio es el más grande que analiza la OCT pulmonar en hipertensión pulmonar del grupo 2 y el primero que lo hace en diferentes formas de cardiopatía izquierda subyacente.

## 6.4 Implicaciones de los resultados

Esta asociación entre los parámetros hemodinámicos y la OCT ha sido reproducida en nuestro estudio. Encontramos una correlación significativa entre el remodelado vascular medido por OCT y las medidas funcionales del cateterismo derecho, como las presiones pulmonares y las resistencias vasculares (figura 14). No obstante, el grado de correlación no ha sido fuerte. De hecho, un área bajo la curva de 0,62 para el grosor intimal como predictor de resistencias vasculares pulmonares altas puede considerarse pobre (figura 16). Esto no es algo necesariamente inesperado puesto que es ampliamente conocido que los datos hemodinámicos no explican por completo los cambios estructurales.

En primer lugar, muchos pacientes presentan presiones pulmonares y resistencias vasculares elevadas que rápidamente se normalizan tras el trasplante cardiaco<sup>128</sup> o la descarga del ventrículo izquierdo mediante soporte circulatorio mecánico sugiriendo la ausencia de remodelado vascular significativo.<sup>59,66,67</sup>

En segundo lugar, hay que destacar la correlación entre los datos morfológicos y funcionales en nuestro estudio a pesar de la gran heterogeneidad presente en la muestra, con una amplia variedad de cardiopatías subyacentes y con diferentes condiciones hemodinámicas (desde pacientes ambulatorios euvolémicos, hasta otros ingresados descompensados). Además, parece más complicado demostrar asociación entre ambas puesto que las resistencias vasculares pulmonares en la mayoría de nuestros pacientes eran normales o ligeramente elevadas (ver tabla 8) dado que los resultados hemodinámicos obtenidos fueron los que determinaron su inclusión en lista de trasplante.

Sobre los datos clínicos, la clase funcional o el estadio INTERMACS no se asociaron con el grosor intimal. Además, aunque la enfermedad de más larga evolución, determinadas cardiopatías de base, la presencia de fibrilación auricular o insuficiencia mitral podría ser esperable que se asociaran a mayor remodelado vascular pulmonar, estos datos no se encontraron en nuestro estudio. Sobre el tratamiento farmacológico de insuficiencia cardiaca, la tolerancia al bloqueo neurohormonal puede seleccionar a los pacientes de riesgo más bajo. Por lo tanto, la interpretación de nuestros resultados debe realizarse con cautela.

Este es el primer estudio que evalúa la relación entre el remodelado vascular pulmonar mediante OCT y las medidas no invasivas de hipertensión pulmonar y función de ventrículo derecho. Tanto la presión estimada de arteria pulmonar como el tiempo de aceleración pulmonar, ampliamente conocidas como las mejores medidas ecocardiográficas para predecir la presencia de hipertensión pulmonar, estuvieron significativamente asociadas con los datos morfológicos (tabla 9). Por otra parte, no es sorprendente la ausencia de asociación entre la OCT pulmonar y las medidas de función sistólica de ventrículo derecho o la gravedad de la insuficiencia tricúspide dado el amplio espectro de cardiopatías de base en nuestra muestra, incluyendo varias miocardiopatías que afectan intrínsecamente al miocardio del ventrículo derecho independientemente del desarrollo de hipertensión pulmonar. Además, en nuestro estudio, a través de la razón entre el TAPSE y la presión sistólica arterial pulmonar estimada por ecocardiograma, se obtuvo el acoplamiento ventrículo-arterial pulmonar que demostró una correlación significativa no lineal con el grosor intimal (figura 12 y figura 13). Estudios recientes también han encontrado que este parámetro es un predictor precoz e independiente del pronóstico en pacientes con hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatía izquierda.<sup>87-89</sup>

En cuanto a los datos pronósticos del presente estudio, no hubo relación con el compuesto de mortalidad o reingreso por insuficiencia cardíaca (tabla 12 y figura 17). Tan sólo se encontró una tendencia estadísticamente no significativa a la supervivencia libre de trasplante entre aquellos con menor engrosamiento intimal (figura 18). Estos resultados no son inesperados, de la misma forma que ocurría con la correlación morfológica y funcional, dada la ausencia de hipertensión pulmonar significativa en la muestra. De hecho, no sólo la OCT

pulmonar fracasó en demostrar su valor pronóstico sino también los parámetros ecocardiográficos y la valoración hemodinámica mediante cateterismo convencional. De forma similar, un registro unicéntrico reciente de 158 pacientes y un metaanálisis no encontraron asociación significativa entre la mortalidad al año y la presencia de hipertensión pulmonar previa en una larga muestra de pacientes sometidos a trasplante cardiaco.<sup>131,132</sup> Además, una revisión retrospectiva de la base de datos estadounidense de trasplante cardiaco encontró una supervivencia equiparable entre aquellos con resistencias vasculares pulmonares  $> 5$  uW y un gradiente transpulmonar  $> 15$  mmHg y los casos con resistencias  $> 3$  uW y gradiente  $> 12$  mmHg.<sup>117</sup>

No obstante, estos datos son contradictorios con los estudios iniciales que mostraron mayor mortalidad y fracaso de ventrículo derecho postrasplante entre aquellos pacientes con resistencias  $> 3$ uW y gradiente transpulmonar  $> 15$  mmHg y que sentaron las bases de la contraindicación actual para realizarse un trasplante cardiaco bajo estas condiciones hemodinámicas (ver apartado 1.2.2).<sup>60-62,133,134</sup> Por un lado, esta discordancia puede explicarse por el sesgo de selección en estudios retrospectivos y la inclusión de casos menos graves en nuestro trabajo al excluir pacientes descompensados o con soporte circulatorio. Por otra parte, esta discrepancia con los estudios clásicos también puede ser justificada por la diferencia temporal, ya que ha tenido lugar un gran desarrollo de los cuidados perioperatorios, la selección de donantes y del soporte circulatorio mecánico para superar el fallo derecho en el posoperatorio inmediato.<sup>3</sup>

En cuanto a la evolución a largo plazo de los pacientes trasplantados con hipertensión pulmonar previa, está ampliamente aceptado que tras la descarga ventricular con soporte circulatorio mecánico<sup>66,67</sup> o después del trasplante cardiaco<sup>65</sup> ocurre en los primeros meses un remodelado vascular pulmonar reverso. Estos cambios estructurales pueden explicar por qué la supervivencia postrasplante más allá del primer año no está afectada por la presencia de hipertensión pulmonar pretrasplante.<sup>64,65,135</sup> Por tanto, nuestros resultados en los que la OCT pulmonar no predice la mortalidad ni los ingresos por insuficiencia cardiaca postrasplante (figura 19) están en consonancia con los estudios más recientes.

En cualquier caso, la OCT pulmonar parece prometedora y puede aportar un valor adicional al cateterismo convencional en la caracterización de los pacientes con hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatía izquierda. Son necesarios más estudios que comparen la valoración morfológica y funcional en diferentes estadios del curso evolutivo de los pacientes (tras optimización hemodinámica con inotrópicos o vasodilatadores pulmonares, tras el trasplante cardiaco o implante de una asistencia ventricular...) y también trabajos acerca del valor pronóstico de la OCT pulmonar en hipertensión pulmonar del grupo 2.

## 6.5 Limitaciones de los resultados

Por un lado, cabe destacar las limitaciones propias de la OCT pulmonar. En primer lugar, la OCT es una técnica cara y que consume tiempo, requiriendo además el uso de contraste yodado. A pesar de ello, fue factible y realizada con seguridad en la mayoría de los pacientes incluidos. Aunque se trataba de

pacientes en insuficiencia cardiaca avanzada, el procedimiento fue bien tolerado sin empeoramiento de la función renal y con tan sólo un caso de edema agudo de pulmón durante el mismo. Además, las mediciones se llevaron a cabo con un método semiautomático demostrando escasa variabilidad interoperador. Sin embargo, su reproducibilidad debe ser estudiada mediante validación externa. De hecho, se ha demostrado asociación tanto con parámetros ecocardiográficos como con los invasivos, pero usando diferentes valores de grosor intimal puesto que el mejor punto de corte aún está por determinar. Además, la OCT del territorio arterial pulmonar representa una aproximación incompleta del proceso patológico subyacente puesto que el remodelado vascular predomina en las vénulas.<sup>49</sup> En este sentido, la OCT de las venas pulmonares no se ha realizado por motivos de seguridad. Es interesante destacar que ya se ha llevado a cabo con éxito la OCT en la vasculatura arteriolar distal (vasos < 2 mm de diámetro) en un grupo de pacientes con hipertensión pulmonar secundaria a esclerosis sistémica.<sup>136</sup>

En cuanto a las limitaciones propias del estudio, el presente trabajo incluye la muestra más grande de pacientes con hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatía izquierda analizados con OCT pulmonar hasta la fecha. Sin embargo, presenta una serie de limitaciones. En primer lugar, se trata de un trabajo de carácter observacional y con pequeño tamaño muestral que limita el poder estadístico para encontrar diferencias y hace que la muestra cuente con un bajo número de eventos en el seguimiento. Por otra parte, una reevaluación en aquellos casos con mayor dependencia de la carga podría haber proporcionado información más precisa. Por ejemplo, repetir el cateterismo y la OCT tras test vasodilatador pulmonar, descargar el ventrículo izquierdo con

soporte circulatorio, tratamiento inotrópico o postrasplante cardiaco. Por último, todos los pacientes de la muestra tenían una indicación clínica de cateterismo derecho con intención de incluirlos en lista de trasplante y se realizó la OCT en este procedimiento. Esto produjo un sesgo de selección que explica la ausencia de hipertensión pulmonar significativa en nuestra muestra. Por este motivo, no parece extraño que la correlación entre los datos morfológicos y funcionales sea débil y que haya una baja tasa de eventos en el seguimiento asociados a la hipertensión pulmonar. Por lo tanto, la utilidad clínica de la OCT pulmonar no se puede descartar con estos resultados. De hecho, ha demostrado ser una técnica factible y segura que correlaciona con los datos hemodinámicos clásicos, lo que debería servir de estímulo para futuros estudios.

## 7. CONCLUSIONES

1. La OCT pulmonar es un procedimiento seguro y factible en pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada.
2. El análisis de la OCT pulmonar cuenta con una alta reproducibilidad interobservador.
3. El grado de remodelado vascular pulmonar evaluado mediante OCT no se relaciona con los principales parámetros clínicos de los pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada como la edad, el sexo, la clase funcional o el tipo y tiempo de evolución de la cardiopatía.
4. El remodelado vascular pulmonar valorado con OCT se asocia con la presión sistólica de arteria pulmonar estimada por ecocardiograma, así como el tiempo de aceleración pulmonar o el acoplamiento ventrículo-arterial diagnosticados de forma no invasiva en pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada.
5. Los datos morfológicos obtenidos a través de la OCT pulmonar se correlacionan con los datos funcionales clásicos de hipertensión pulmonar medidos por cateterismo derecho en pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada.

6. El remodelado vascular pulmonar diagnosticado con OCT se correlaciona con los parámetros hemodinámicos que tienen en cuenta la naturaleza pulsátil de árbol vascular, como la complianza.
7. El grosor intimal medido por OCT pulmonar no se asocia a mayor mortalidad, necesidad de reingresos o trasplante cardiaco entre los pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada en el seguimiento a un año.
8. Los hallazgos morfológicos de la OCT pulmonar en pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada no predicen mayor mortalidad o reingresos en el seguimiento a un año entre aquellos que se someten a trasplante cardiaco.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Fishman AP. The pulmonary circulation. *JAMA* 1978;239:1299–1301.
2. ElMaghawry M, Zanatta A, Zampieri F. The discovery of pulmonary circulation: From Imhotep to William Harvey. *Glob Cardiol Sci Pract* 2014;2014:103–116.
3. Stehlik J, Kobashigawa J, Hunt SA, Reichenspurner H, Kirklin JK. Honoring 50 Years of Clinical Heart Transplantation in Circulation: In-Depth State-of-the-Art Review. *Circulation* 2018;137:71–87.
4. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal* 2021;42:3599–3726.
5. Thibodeau JT, Drazner MH. The Role of the Clinical Examination in Patients With Heart Failure. *JACC Heart Fail* 2018;6:543–551.
6. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019;53.

7. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2020;141:e139–e596.
8. Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Card Fail Rev* 2017;3:7–11.
9. Brouwers FP, de Boer RA, van der Harst P, Voors AA, Gansevoort RT, Bakker SJ, et al. Incidence and epidemiology of new onset heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a community-based cohort: 11-year follow-up of PREVEND. *Eur Heart J* 2013;34:1424–1431.
10. Farré N, Vela E, Clèries M, Bustins M, Cainzos-Achirica M, Enjuanes C, et al. Real world heart failure epidemiology and outcome: A population-based analysis of 88,195 patients. *PLoS One* 2017;12:e0172745.
11. Sayago-Silva I, García-López F, Segovia-Cubero J. Epidemiology of heart failure in Spain over the last 20 years. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2013;66:649–656.
12. Ponikowski P, Anker SD, AlHabib KF, Cowie MR, Force TL, Hu S, et al. Heart failure: preventing disease and death worldwide. *ESC Heart Fail* 2014;1:4–25.
13. Conrad N, Judge A, Tran J, Mohseni H, Hedgecott D, Crespillo AP, et al. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. *Lancet* 2018;391:572–580.
14. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola V-P, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with

chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1574–1585.

15. Shah RU, Klein L, Lloyd-Jones DM. Heart failure in women: epidemiology, biology and treatment. *Womens Health (Lond)* 2009;5:517–527.

16. Rosenkranz S, Gibbs JSR, Wachter R, De Marco T, Vonk-Noordegraaf A, Vachiéry J-L. Left ventricular heart failure and pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2016;37:942–954.

17. Adler J, Gerhardt F, Wissmüller M, Adler C, Baldus S, Rosenkranz S. Pulmonary hypertension associated with left-sided heart failure. *Curr Opin Cardiol* 2020;35:610–619.

18. Maron BA, Kovacs G, Vaidya A, Bhatt DL, Nishimura RA, Mak S, et al. Cardiopulmonary Hemodynamics in Pulmonary Hypertension and Heart Failure: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:2671–2681.

19. Miller WL, Grill DE, Borlaug BA. Clinical features, hemodynamics, and outcomes of pulmonary hypertension due to chronic heart failure with reduced ejection fraction: pulmonary hypertension and heart failure. *JACC Heart Fail* 2013;1:290–299.

20. Aronson D, Eitan A, Dragu R, Burger AJ. Relationship between reactive pulmonary hypertension and mortality in patients with acute decompensated heart failure. *Circ Heart Fail* 2011;4:644–650.

21. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J* 2009;34:888–894.

22. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J* 2015;46:903–975.

23. Maron BA, Hess E, Maddox TM, Opatowsky AR, Tedford RJ, Lahm T, et al. Association of Borderline Pulmonary Hypertension With Mortality and Hospitalization in a Large Patient Cohort: Insights From the Veterans Affairs Clinical Assessment, Reporting, and Tracking Program. *Circulation* 2016;133:1240–1248.

24. Assad TR, Maron BA, Robbins IM, Xu M, Huang S, Harrell FE, et al. Prognostic Effect and Longitudinal Hemodynamic Assessment of Borderline Pulmonary Hypertension. *JAMA Cardiol* 2017;2:1361–1368.

25. Kolte D, Lakshmanan S, Jankowich MD, Brittain EL, Maron BA, Choudhary G. Mild Pulmonary Hypertension Is Associated With Increased Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e009729.

26. Maron BA, Brittain EL, Hess E, Waldo SW, Barón AE, Huang S, et al. Pulmonary vascular resistance and clinical outcomes in patients with

pulmonary hypertension: a retrospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2020;8:873–884.

27. Xanthouli P, Jordan S, Milde N, Marra A, Blank N, Egenlauf B, et al. Haemodynamic phenotypes and survival in patients with systemic sclerosis: the impact of the new definition of pulmonary arterial hypertension. *Ann Rheum Dis* 2020;79:370–378.

28. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2022:2200879.

29. Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28:2539–2550.

30. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail* 2020;22:391–412.

31. Halpern SD, Taichman DB. Misclassification of pulmonary hypertension due to reliance on pulmonary capillary wedge pressure rather than left ventricular end-diastolic pressure. *Chest* 2009;136:37–43.

32. Kittleson MM, Prestinenzi P, Potena L. Right Heart Catheterization in Patients with Advanced Heart Failure: When to Perform? How to Interpret? *Heart Fail Clin* 2021;17:647–660.
33. Delgado JF. The right heart and pulmonary circulation (III). The pulmonary circulation in heart failure. *Rev Esp Cardiol* 2010;63:334–345.
34. West JB, Tsukimoto K, Mathieu-Costello O, Prediletto R. Stress failure in pulmonary capillaries. *J Appl Physiol* 1991;70:1731–1742.
35. Costello ML, Mathieu-Costello O, West JB. Stress failure of alveolar epithelial cells studied by scanning electron microscopy. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:1446–1455.
36. Tsukimoto K, Mathieu-Costello O, Prediletto R, Elliott AR, West JB. Ultrastructural appearances of pulmonary capillaries at high transmural pressures. *J Appl Physiol* 1991;71:573–582.
37. Jasmin J-F, Calderone A, Leung T-K, Villeneuve L, Dupuis J. Lung structural remodeling and pulmonary hypertension after myocardial infarction: complete reversal with irbesartan. *Cardiovasc Res* 2003;58:621–631.
38. Zhang K, Rekhter MD, Gordon D, Phan SH. Myofibroblasts and their role in lung collagen gene expression during pulmonary fibrosis. A combined immunohistochemical and in situ hybridization study. *Am J Pathol* 1994;145:114–125.
39. Kingsbury MP, Huang W, Donnelly JL, Jackson E, Needham E, Turner MA, et al. Structural remodelling of lungs in chronic heart failure. *Basic Res Cardiol* 2003;98:295–303.

40. Kapanci Y, Burgan S, Pietra GG, Conne B, Gabbiani G. Modulation of actin isoform expression in alveolar myofibroblasts (contractile interstitial cells) during pulmonary hypertension. *Am J Pathol* 1990;136:881–889.
41. Moraes DL, Colucci WS, Givertz MM. Secondary Pulmonary Hypertension in Chronic Heart Failure: The Role of the Endothelium in Pathophysiology and Management. *Circulation* 2000;102:1718–1723.
42. Fernández AI, Yotti R, González-Mansilla A, Mombiela T, Gutiérrez-Ibanes E, Pérez Del Villar C, et al. The Biological Bases of Group 2 Pulmonary Hypertension. *Int J Mol Sci* 2019;20.
43. Sanz J, Sánchez-Quintana D, Bossone E, Bogaard HJ, Naeije R. Anatomy, Function, and Dysfunction of the Right Ventricle: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:1463–1482.
44. Amsallem M, Mercier O, Kobayashi Y, Moneghetti K, Haddad F. Forgotten No More: A Focused Update on the Right Ventricle in Cardiovascular Disease. *JACC Heart Fail* 2018;6:891–903.
45. Segovia J, Bermejo J, Alfonso F, Heras M. The right heart and pulmonary circulation: is it really a minor circulation? *Rev Esp Cardiol* 2010;63:77–80.
46. Bermejo J, Yotti R, García-Orta R, Sánchez-Fernández PL, Castaño M, Segovia-Cubero J, et al. Sildenafil for improving outcomes in patients with corrected valvular heart disease and persistent pulmonary hypertension: a multicenter, double-blind, randomized clinical trial. *Eur Heart J* 2018;39(15):1255-1264

47. Pérez Del Villar C, Martínez-Legazpi P, Mombiela T, Chazo C, Desco M, Rodríguez-Pérez D, et al. The natural matching of harmonic responses in the pulmonary circulation. *J Physiol (Lond)* 2019;597:3853–3865.
48. Omote K, Sorimachi H, Obokata M, Reddy YNV, Verbrugge FH, Omar M, et al. Pulmonary vascular disease in pulmonary hypertension due to left heart disease: pathophysiologic implications. *Eur Heart J* 2022;43(36):3417-3431
49. Fayyaz AU, Edwards WD, Maleszewski JJ, Konik EA, DuBrock HM, Borlaug BA, et al. Global Pulmonary Vascular Remodeling in Pulmonary Hypertension Associated With Heart Failure and Preserved or Reduced Ejection Fraction. *Circulation* 2018;137:1796–1810.
50. Hoeper MM, Rosenkranz S. Was Paul Wood wrong about pre-capillary pulmonary hypertension protecting against pulmonary congestion in left heart disease? *Eur Heart J* 2022;43(36):3432-3434.
51. Starling RC, Estep JD, Horstmanshof DA, Milano CA, Stehlik J, Shah KB, et al. Risk Assessment and Comparative Effectiveness of Left Ventricular Assist Device and Medical Management in Ambulatory Heart Failure Patients: The ROADMAP Study 2-Year Results. *JACC Heart Fail* 2017;5:518–527.
52. Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH, Milicic D, Costanzo MR, Filippatos G, et al. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1505–1535.
53. Chambers DC, Cherikh WS, Goldfarb SB, Hayes D, Kucheryavaya AY, Toll AE, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the

International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fifth adult lung and heart-lung transplant report—2018; Focus theme: Multiorgan Transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2018;37:1169–1183.

54. Guglin M, Zucker MJ, Borlaug BA, Breen E, Cleveland J, Johnson MR, et al. Evaluation for Heart Transplantation and LVAD Implantation: JACC Council Perspectives. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:1471–1487.

55. Molina EJ, Shah P, Kiernan MS, Cornwell WK, Copeland H, Takeda K, et al. The Society of Thoracic Surgeons Intermacs 2020 Annual Report. *Ann Thorac Surg* 2021;111:778–792.

56. Stewart GC, Kittleson MM, Patel PC, Cowger JA, Patel CB, Mountis MM, et al. INTERMACS (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support) Profiling Identifies Ambulatory Patients at High Risk on Medical Therapy After Hospitalizations for Heart Failure. *Circ Heart Fail* 2016;9:e003032.

57. Kirklin JK, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson LW, Blume ED, Myers SL, et al. Eighth annual INTERMACS report: Special focus on framing the impact of adverse events. *J Heart Lung Transplant* 2017;36:1080–1086.

58. Shah KB, Starling RC, Rogers JG, Horstmanshof DA, Long JW, Kasirajan V, et al. Left ventricular assist devices versus medical management in ambulatory heart failure patients: An analysis of INTERMACS Profiles 4 and 5 to 7 from the ROADMAP study. *J Heart Lung Transplant* 2018;37:706–714.

59. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, Semigran MJ, Uber PA, Baran DA, et al. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing

criteria for heart transplantation: A 10-year update. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2016;35:1–23.

60. Costard-Jäckle A, Fowler MB. Influence of preoperative pulmonary artery pressure on mortality after heart transplantation: testing of potential reversibility of pulmonary hypertension with nitroprusside is useful in defining a high risk group. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:48–54.

61. Chen JM, Levin HR, Michler RE, Prusmack CJ, Rose EA, Aaronson KD. Reevaluating the significance of pulmonary hypertension before cardiac transplantation: determination of optimal thresholds and quantification of the effect of reversibility on perioperative mortality. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;114:627–634.

62. Butler J, Stankewicz MA, Wu J, Chomsky DB, Howser RL, Khadim G, et al. Pre-transplant reversible pulmonary hypertension predicts higher risk for mortality after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:170–177.

63. Delgado JF, Gómez-Sánchez MA, Sáenz de la Calzada C, Sánchez V, Escribano P, Hernández-Afonso J, et al. Impact of mild pulmonary hypertension on mortality and pulmonary artery pressure profile after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2001;20:942–948.

64. Chang PP, Longenecker JC, Wang N-Y, Baughman KL, Conte JV, Hare JM, et al. Mild vs severe pulmonary hypertension before heart transplantation: different effects on posttransplantation pulmonary hypertension and mortality. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:998–1007.

65. Lindelöw B, Andersson B, Waagstein F, Bergh CH. High and low pulmonary vascular resistance in heart transplant candidates. A 5-year follow-up after heart transplantation shows continuous reduction in resistance and no difference in complication rate. *Eur Heart J* 1999;20:148–156.
66. Krishnamurthy Y, Cooper LB, Parikh KS, Felker GM, Milano CA, Rogers JG, et al. Pulmonary Hypertension in the Era of Mechanical Circulatory Support. *ASAIO J* 2016;62:505–512.
67. Anegawa E, Seguchi O, Mochizuki H, Kuroda K, Doi Nakajima S, Watanabe T, et al. Pulmonary Vascular Reverse Remodeling After Left Ventricular Assist Device Implantation in Patients With Pulmonary Hypertension. *ASAIO J* 2023;69:151–158.
68. Rich JD, Shah SJ, Swamy RS, Kamp A, Rich S. Inaccuracy of Doppler echocardiographic estimates of pulmonary artery pressures in patients with pulmonary hypertension: implications for clinical practice. *Chest* 2011;139:988–993.
69. D'Alto M, Romeo E, Argiento P, D'Andrea A, Vanderpool R, Correra A, et al. Accuracy and precision of echocardiography versus right heart catheterization for the assessment of pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2013;168:4058–4062.
70. Fisher MR, Forfia PR, Chamera E, Houston-Harris T, Champion HC, Girgis RE, et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:615–621.

71. Greiner S, Jud A, Aurich M, Hess A, Hilbel T, Hardt S, et al. Reliability of noninvasive assessment of systolic pulmonary artery pressure by Doppler echocardiography compared to right heart catheterization: analysis in a large patient population. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e001103.
72. Augustine DX, Coates-Bradshaw LD, Willis J, Harkness A, Ring L, Grapsa J, et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension: a guideline protocol from the British Society of Echocardiography. *Echo Res Pract* 2018;5:G11–G24.
73. Fei B, Fan T, Zhao L, Pei X, Shu X, Fang X, et al. Impact of severe tricuspid regurgitation on accuracy of systolic pulmonary arterial pressure measured by Doppler echocardiography: Analysis in an unselected patient population. *Echocardiography* 2017;34:1082–1088.
74. Magnino C, Omedè P, Avenatti E, Presutti D, Iannaccone A, Chiarlo M, et al. Inaccuracy of Right Atrial Pressure Estimates Through Inferior Vena Cava Indices. *Am J Cardiol* 2017;120:1667–1673.
75. Borgeson DD, Seward JB, Miller FA, Oh JK, Tajik AJ. Frequency of Doppler measurable pulmonary artery pressures. *J Am Soc Echocardiogr* 1996;9:832–837.
76. Masuyama T, Kodama K, Kitabatake A, Sato H, Nanto S, Inoue M. Continuous-wave Doppler echocardiographic detection of pulmonary regurgitation and its application to noninvasive estimation of pulmonary artery pressure. *Circulation* 1986;74:484–492.

77. Kitabatake A, Inoue M, Asao M, Masuyama T, Tanouchi J, Morita T, et al. Noninvasive evaluation of pulmonary hypertension by a pulsed Doppler technique. *Circulation* 1983;68:302–309.
78. Dabestani A, Mahan G, Gardin JM, Takenaka K, Burn C, Allfie A, et al. Evaluation of pulmonary artery pressure and resistance by pulsed Doppler echocardiography. *Am J Cardiol* 1987;59:662–668.
79. Takahama H, McCully RB, Frantz RP, Kane GC. Unraveling the RV Ejection Doppler Envelope: Insight Into Pulmonary Artery Hemodynamics and Disease Severity. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017;10:1268–1277.
80. Arkles JS, Opotowsky AR, Ojeda J, Rogers F, Liu T, Prassana V, et al. Shape of the right ventricular Doppler envelope predicts hemodynamics and right heart function in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:268–276.
81. Ghio S, Gavazzi A, Campana C, Inserra C, Klersy C, Sebastiani R, et al. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:183–188.
82. Obokata M, Reddy YNV, Melenovsky V, Pislaru S, Borlaug BA. Deterioration in right ventricular structure and function over time in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2019;40:689–697.
83. Hahn RT, Waxman AB, Denti P, Delhaas T. Anatomic Relationship of the Complex Tricuspid Valve, Right Ventricle, and Pulmonary Vasculature: A Review. *JAMA Cardiol* 2019;4:478–487.

84. Riccardi M, Pagnesi M, Sciatti E, Lombardi CM, Inciardi RM, Metra M, et al. Combined pre- and post-capillary pulmonary hypertension in left heart disease. *Heart Fail Rev* 2022.

85. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:233–270.

86. Tello K, Wan J, Dalmer A, Vanderpool R, Ghofrani HA, Naeije R, et al. Validation of the Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion/Systolic Pulmonary Artery Pressure Ratio for the Assessment of Right Ventricular-Arterial Coupling in Severe Pulmonary Hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging* 2019;12:e009047.

87. Todaro MC, Carerj S, Zito C, Trifirò MP, Consolo G, Khandheria B. Echocardiographic evaluation of right ventricular-arterial coupling in pulmonary hypertension. *Am J Cardiovasc Dis* 2020;10:272–283.

88. Ghio S, Temporelli PL, Klersy C, Simioniuc A, Girardi B, Scelsi L, et al. Prognostic relevance of a non-invasive evaluation of right ventricular function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2013;15:408–414.

89. Wright SP, Groves L, Vishram-Nielsen JKK, Karvasarski E, Valle FH, Alba AC, et al. Elevated pulmonary arterial elastance and right ventricular uncoupling are associated with greater mortality in advanced heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2020;39:657–665.

90. Bartko PE, Arfsten H, Frey MK, Heitzinger G, Pavo N, Cho A, et al. Natural History of Functional Tricuspid Regurgitation: Implications of Quantitative Doppler Assessment. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019;12:389–397.
91. Hahn RT, Zamorano JL. The need for a new tricuspid regurgitation grading scheme. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;18:1342–1343.
92. Swan HJ, Ganz W, Forrester J, Marcus H, Diamond G, Chonette D. Catheterization of the heart in man with use of a flow-directed balloon-tipped catheter. *N Engl J Med* 1970;283:447–451.
93. Viray MC, Bonno EL, Gabrielle ND, Maron BA, Atkins J, Amoroso NS, et al. Role of Pulmonary Artery Wedge Pressure Saturation During Right Heart Catheterization: A Prospective Study. *Circ Heart Fail* 2020;13:e007981.
94. Nishimura RA, Carabello BA. Hemodynamics in the cardiac catheterization laboratory of the 21st century. *Circulation* 2012;125:2138–2150.
95. Pichard AD, Diaz R, Marchant E, Casanegra P. Large V waves in the pulmonary capillary wedge pressure tracing without mitral regurgitation: the influence of the pressure/volume relationship on the V wave size. *Clin Cardiol* 1983;6:534–541.
96. Hoepfer MM, Maier R, Tongers J, Niedermeyer J, Hohlfeld JM, Hamm M, et al. Determination of cardiac output by the Fick method, thermodilution, and acetylene rebreathing in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:535–541.
97. Opatowsky AR, Hess E, Maron BA, Brittain EL, Barón AE, Maddox TM, et al. Thermodilution vs Estimated Fick Cardiac Output Measurement in

Clinical Practice: An Analysis of Mortality From the Veterans Affairs Clinical Assessment, Reporting, and Tracking (VA CART) Program and Vanderbilt University. *JAMA Cardiol* 2017;2:1090–1099.

98. Yotti R, Bermejo J, Gutiérrez-Ibañes E, Pérez del Villar C, Mombiela T, Elízaga J, et al. Systemic Vascular Load in Calcific Degenerative Aortic Valve Stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:423–433.

99. Tamargo M, Obokata M, Reddy YNV, Pislaru SV, Lin G, Egbe AC, et al. Functional mitral regurgitation and left atrial myopathy in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2020;22:489–498.

100. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, et al. Optical coherence tomography. *Science* 1991;254:1178–1181.

101. Prati F, Regar E, Mintz GS, Arbustini E, Di Mario C, Jang I-K, et al. Expert review document on methodology, terminology, and clinical applications of optical coherence tomography: physical principles, methodology of image acquisition, and clinical application for assessment of coronary arteries and atherosclerosis. *European Heart Journal* 2010;31:401–415.

102. Jang I-K, Tearney GJ, MacNeill B, Takano M, Moselewski F, Iftima N, et al. In vivo characterization of coronary atherosclerotic plaque by use of optical coherence tomography. *Circulation* 2005;111:1551–1555.

103. Jorge E, Baptista R, Calisto J, Faria H, Monteiro P, Pan M, et al. Optical coherence tomography of the pulmonary arteries: A systematic review. *Journal of Cardiology* 2016;67:6–14.

104. Jiang X, Peng F-H, Liu Q-Q, Zhao Q-H, He J, Jiang R, et al. Optical coherence tomography for hypertensive pulmonary vasculature. *Int J Cardiol* 2016;222:494–498.
105. Jorge E, Baptista R, Calisto J, Faria H, Silva C, Monteiro P, et al. Pulmonary vascular remodeling in mitral valve disease: An optical coherence tomography study. *Int J Cardiol* 2016;203:576–578.
106. Domingo E, Grignola JC, Aguilar R, Montero MA, Arredondo C, Vázquez M, et al. In vivo assessment of pulmonary arterial wall fibrosis by intravascular optical coherence tomography in pulmonary arterial hypertension: a new prognostic marker of adverse clinical follow-up. *The Open Respiratory Medicine Journal* 2013;7:26.
107. Dai Z, Fukumoto Y, Tatebe S, Sugimura K, Miura Y, Nochioka K, et al. OCT Imaging for the Management of Pulmonary Hypertension. *JACC: Cardiovascular Imaging* 2014;7:843–845.
108. Sugimura K, Fukumoto Y, Satoh K, Nochioka K, Miura Y, Aoki T, et al. Percutaneous Transluminal Pulmonary Angioplasty Markedly Improves Pulmonary Hemodynamics and Long-Term Prognosis in Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Circulation Journal* 2012;76:485–488.
109. Mizoguchi H, Ogawa A, Munemasa M, Mikouchi H, Ito H, Matsubara H. Refined balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv* 2012;5:748–755.

110. Chronic cor pulmonale. Report of an expert committee. World Health Organ Tech Rep Ser 1961;213:35.
111. Assad TR, Hemnes AR, Larkin EK, Glazer AM, Xu M, Wells QS, et al. Clinical and Biological Insights Into Combined Post- and Pre-Capillary Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:2525–2536.
112. Bermejo J, González-Mansilla A, Mombiela T, Fernández AI, Martínez-Legazpi P, Yotti R, et al. Persistent Pulmonary Hypertension in Corrected Valvular Heart Disease: Hemodynamic Insights and Long-Term Survival. *J Am Heart Assoc* 2021;10:e019949.
113. Guazzi M, Ghio S, Adir Y. Pulmonary Hypertension in HFpEF and HFrEF: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:1102–1111.
114. Naeije R, Gerges M, Vachiery J-L, Caravita S, Gerges C, Lang IM. Hemodynamic Phenotyping of Pulmonary Hypertension in Left Heart Failure. *Circ Heart Fail* 2017;10:e004082.
115. Kumarasinghe G, Jain P, Jabbour A, Lai J, Keogh AM, Kotlyar E, et al. Comparison of continuous-flow ventricular assist device therapy with intensive medical therapy in fixed pulmonary hypertension secondary to advanced left heart failure. *ESC Heart Fail* 2018;5:695–702.
116. Truby LK, Farr MA, Garan AR, Givens R, Restaino SW, Latif F, et al. Impact of Bridge to Transplantation With Continuous-Flow Left Ventricular Assist Devices on Posttransplantation Mortality. *Circulation* 2019;140:459–469.
117. Tedford RJ, Beaty CA, Mathai SC, Kolb TM, Damico R, Hassoun PM, et al. Prognostic value of the pre-transplant diastolic pulmonary artery

pressure-to-pulmonary capillary wedge pressure gradient in cardiac transplant recipients with pulmonary hypertension. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2014;33:289–297.

118. Tampakakis E, Shah SJ, Borlaug BA, Leary PJ, Patel HH, Miller WL, et al. Pulmonary Effective Arterial Elastance as a Measure of Right Ventricular Afterload and Its Prognostic Value in Pulmonary Hypertension Due to Left Heart Disease. *Circ Heart Fail* 2018;11:e004436.

119. Vanderpool RR, Saul M, Nouraie M, Gladwin MT, Simon MA. Association Between Hemodynamic Markers of Pulmonary Hypertension and Outcomes in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JAMA Cardiol* 2018;3:298–306.

120. Caravita S, Dewachter C, Soranna D, D'Araujo SC, Khaldi A, Zambon A, et al. Haemodynamics to predict outcome in pulmonary hypertension due to left heart disease: a meta-analysis. *Eur Respir J* 2018;51:1702427.

121. Fesler P, Pagnamenta A, Vachiéry JL, Brimiouille S, Abdel Kafi S, Boonstra A, et al. Single arterial occlusion to locate resistance in patients with pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2003;21:31–36.

122. Gerges C, Gerges M, Fesler P, Pistritto AM, Konowitz NP, Jakowitsch J, et al. In-depth haemodynamic phenotyping of pulmonary hypertension due to left heart disease. *European Respiratory Journal* 2018;51.

123. Gerges C, Gerges M, Friewald R, Fesler P, Dorfmueller P, Sharma S, et al. Microvascular Disease in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Hemodynamic Phenotyping and Histomorphometric Assessment. *Circulation* 2020;141:376–386.

124. Goodale F, Sanchez G, Friedlich AL, Scannell JG, Myers GS. Correlation of pulmonary arteriolar resistance with pulmonary vascular changes in patients with mitral stenosis before and after valvulotomy. *N Engl J Med* 1955;252:979–983.
125. Hunt JM, Bethea B, Liu X, Gandjeva A, Mammen PPA, Stacher E, et al. Pulmonary veins in the normal lung and pulmonary hypertension due to left heart disease. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2013;305:L725-736.
126. Tandon HD, Kasturi J. Pulmonary vascular changes associated with isolated mitral stenosis in India. *Br Heart J* 1975;37:26–36.
127. Chazova I, Robbins I, Loyd J, Newman J, Tapson V, Zhdaov V, et al. Venous and arterial changes in pulmonary veno-occlusive disease, mitral stenosis and fibrosing mediastinitis. *Eur Respir J* 2000;15:116–122.
128. Delgado JF, Conde E, Sánchez V, López-Ríos F, Gómez-Sánchez MA, Escribano P, et al. Pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension due to chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005;7:1011–1016.
129. Hong C, Zhong N-S, Liu C-L, Zhang N-F, Li S-Y, Wang W. Optical coherence tomography in imaging of peripheral pulmonary arteries. *Journal of Thoracic Disease* 2017;9:1937–1944.
130. Jorge E, Baptista R, Calisto J, Faria H, Silva C, Monteiro P, et al. Pulmonary vascular remodeling in mitral valve disease: An optical coherence tomography study. *Int J Cardiol* 2016;203:576–578.

131. Foroutan F, Alba AC, Guyatt G, Duero Posada J, Ng Fat Hing N, Arseneau E, et al. Predictors of 1-year mortality in heart transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2018;104:151–160.

132. Bart N, Hungerford S, Emmanuel S, Kotlyar E, Keogh A, MacDonald P, et al. Pre-operative pulmonary artery pulsatility index does not predict mortality post-cardiac transplantation. *ESC Heart Fail* 2023;10:1980–1986.

133. Erickson KW, Costanzo-Nordin MR, O'Sullivan EJ, Johnson MR, Zucker MJ, Pifarré R, et al. Influence of preoperative transpulmonary gradient on late mortality after orthotopic heart transplantation. *J Heart Transplant* 1990;9:526–537.

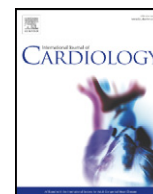
134. Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, Boucek MM, Novick RJ. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: seventeenth official report-2000. *J Heart Lung Transplant* 2000;19:909–931.

135. Delgado JF, Gómez-Sánchez MA, Sáenz de la Calzada C, Sánchez V, Escribano P, Hernández-Afonso J, et al. Impact of mild pulmonary hypertension on mortality and pulmonary artery pressure profile after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2001;20:942–948.

136. Schwaiger JP, Loder CD, Dobarro D, Kaier T, Reddecliffe S, Schreiber BE, et al. Optical coherence tomography evaluation of pulmonary arterial vasculopathy in Systemic Sclerosis. *Scientific Reports* 2017;7:43304.



**Apéndice. Artículos científicos publicados a  
raíz del estudio.**



## Rationale and design of the optical coherence tomography observation of pulmonary ultra-structural changes in heart failure (OCTOPUS-CHF) study



Carlos Ortiz-Bautista<sup>a</sup>, Enrique Gutiérrez-Ibañes<sup>a,b</sup>, María Dolores García-Cosío<sup>c</sup>, Ramón Calviño-Santos<sup>d</sup>, Manuel Gómez-Bueno<sup>e</sup>, Sonia Mirabet-Pérez<sup>f</sup>, Joan Antoni Gómez-Hospital<sup>g</sup>, José Luis Lambert-Rodríguez<sup>h</sup>, Iris Paula Garrido-Bravo<sup>i</sup>, Luis de la Fuente Galán<sup>j</sup>, Teresa Mombiola<sup>a</sup>, Jorge Martínez-Solano<sup>a</sup>, Manuel Martínez-Sellés<sup>a,k,\*</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Cardiología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, CIBERCV, Madrid, Spain

<sup>b</sup> Universidad Carlos III, Madrid, Spain

<sup>c</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Universitario 12 de Octubre, CIBERCV, Madrid, Spain

<sup>d</sup> Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, CIBERCV, A Coruña, Spain

<sup>e</sup> Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, CIBERCV, Madrid, Spain

<sup>f</sup> Hospital Universitario de la Santa Creu i Sant Pau, CIBERCV, Barcelona, Spain

<sup>g</sup> Hospital Universitari de Bellvitge, Barcelona, Spain

<sup>h</sup> Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Spain

<sup>i</sup> Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, CIBERCV, Murcia, Spain

<sup>j</sup> Hospital Clínico Universitario de Valladolid, CIBERCV, Spain

<sup>k</sup> Universidad Europea, Universidad Complutense, Madrid, Spain

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 19 May 2019

Received in revised form 17 June 2019

Accepted 24 June 2019

Available online 26 June 2019

#### Keywords:

Pulmonary arterial remodeling

Advanced heart failure

Optical coherence tomography

### ABSTRACT

**Background:** The assessment of vascular remodeling using optical coherence tomography (OCT) has been previously described in some types of pulmonary hypertension. However, evidence about its feasibility and clinical utility for evaluation of pulmonary arterial vasculopathy in advanced heart failure (HF) is scarce. Optical Coherence Tomography Observation of Pulmonary Ultra-Structural Changes in Heart Failure (OCTOPUS-CHF) study is designed to study the correlation between OCT-morphometric parameters and hemodynamic data measured or derived from right heart catheterization (RHC).

**Methods:** OCTOPUS-CHF is an observational, prospective, multicentre study aiming to recruit 100 patients with advanced HF referred for heart transplantation (HTx) evaluation. As part of such evaluation, all patients will undergo RHC in order to rule out severe pulmonary hypertension. After RHC, a Dragonfly™ OPTIS™ imaging catheter will be used to perform OCT evaluation of a right-lower-lobe pulmonary artery with a luminal diameter ≤ 5 mm. The primary objective is to study the correlation of OCT parameters with hemodynamic RHC data. The secondary objective is to determine if OCT parameters improve prognostic stratification.

**Conclusions:** The OCTOPUS-CHF study will investigate the feasibility and clinical utility of pulmonary arterial vasculopathy evaluation with OCT in advanced HF patients and its correlation with hemodynamic RHC data. The ability of OCT-morphometric parameters to improve prognostic stratification will also be tested.

© 2019 Elsevier B.V. All rights reserved.

### 1. Introduction

Heart failure (HF) is one of the most important public health problems due to its associated morbimortality and high health-care cost [1]. The incidence of advanced HF is increasing mainly due to population aging and survival improvement with new

therapies. Data from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) study suggest that 5% of patients with HF have advanced stages with refractory symptoms despite optimal medical treatment [2]. Current estimates of patients with advanced HF range 1 to 10% of the total HF population [3–5]. Despite the advances in evidence-based medical treatment in the last decades, long-term survival of advanced HF patients is dismal [6–9]. Given this poor prognosis and despite the progressive development on ventricular assist devices, heart transplant (HTx) remains the gold-standard of care for patients with advanced HF,

\* Corresponding author at: Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Calle Doctor Esquerdo, 46, 28007 Madrid, Spain.

E-mail address: [mmselles@secardiologia.es](mailto:mmselles@secardiologia.es) (M. Martínez-Sellés).

with 85% one-year survival rates and a median survival of 12 years [10].

There are many factors related to donor, recipient, and surgery that can negatively influence the short- and long-term results of HTx. Traditionally, one of these factors was thought to be the presence of pulmonary hypertension (PH) in the recipient [11–13]. In fact, initial data derived from the ISHLT registry showed that preoperative pulmonary vascular resistance (PVR) had a linear impact on mortality in HTx recipients [14]. However, recent data have showed that haemodynamic parameters commonly used as surrogates of pulmonary vascular remodeling such as transpulmonary gradient (TPG), PVR and diastolic pulmonary gradient (DPG) do not have a clear prognostic value after HTx [10,15–17]. Clinicians commonly use the TPG and PVR to determine the degree of pre-capillary PH and suitability of potential HTx recipients. However, these metrics are not perfect surrogates for pulmonary vascular remodeling. On the one hand, it is well known that these measurements have several limitations as they are influenced by heart rate, cardiac output (CO), left-sided filling pressures, and a correct measurement of the pulmonary capillary wedge pressure (PCWP) [15,18–21]. On the other hand, anatomopathological studies in patients with advanced HF who underwent HTx demonstrated poor correlation between the hallmark of pulmonary vascular remodeling, the intimal thickness of the muscular pulmonary arteries, and haemodynamic parameters [22].

Until recent years, morphological assessment of the pulmonary arteries in patients with PH was limited to pulmonary angiography and histological study of lung samples obtained from biopsies or autopsies. However, several intravascular imaging modalities have evolved, namely intravascular ultrasound (IVUS) and optical coherence tomography (OCT), arising as useful tools for in-vivo characterization of the pulmonary vascular remodeling. OCT is a near-infrared light source-based imaging technique with a resolution of 10–20  $\mu$ m, 10-fold greater than that achieved by IVUS, so it is particularly useful for tissue characterization. However, its biggest drawback is that it has a lower penetration capacity, so its utility is greater in vessels  $\leq$  5 mm [23]. In the last years, several prospective studies have been published about the use of OCT in different PH groups, with a good correlation between

OCT morphometric parameters and hemodynamic data such as mean pulmonary artery pressure (mPAP) and PVR [24–26]. However, the evidence of its use in PH due to left heart disease (PH-LHD) is particularly scarce and the few published data were obtained in patients with mitral stenosis [27]. The Optical Coherence Tomography Observation of Pulmonary Ultra-Structural Changes in Heart Failure (OCTOPUS-CHF) trial is designed to assess the usefulness of the OCT to characterize the pulmonary vascular remodeling in patients with advanced HF and to correlate the morphometric parameters with classical haemodynamic parameters and outcomes after HTx. This article discusses the rationale for and detailed methodology of this study.

## 2. Study design

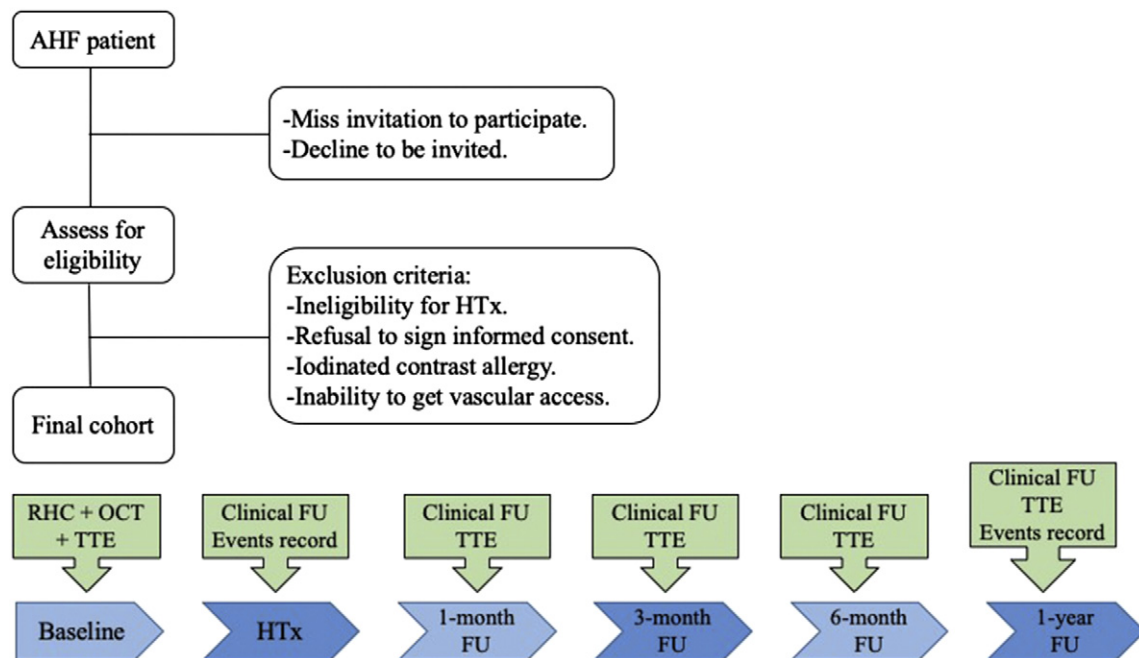
OCTOPUS-CHF is set up as an observational, prospective, multicentre study aiming to recruit 100 patients with advanced HF referred for HTx evaluation in nine tertiary Spanish centers. The study flowchart is presented in Fig. 1.

### 2.1. Study objectives

The primary objective of this study is to study, in patients with advanced HF, the correlation between morphometric parameters measured by OCT and hemodynamic right-heart catheterization (RHC) parameters. The secondary objective is to determine if OCT parameters improve prognostic stratification and to assess its correlation with vascular pulmonary arterial load data.

### 2.2. Participants

All advanced HF patients older than 18 years under HTx evaluation or patients already included in HTx elective waiting list with clinical indication for RHC will be prospectively included. Patient recruitment and the study protocol will be standardized to avoid measuring bias. Patients are eligible for the study if they fulfil inclusion criteria and giving written informed consent. Exclusion criteria will be ineligibility for HTx, the refusal to sign the informed consent, the presence of iodinated



**Fig. 1.** Study flowchart. AHF, advanced heart failure; FU, follow-up; HTx, heart transplantation; OCT, optical coherence tomography; RHC, right heart catheterization; TTE, transthoracic echocardiography.

**Table 1**  
Eligibility criteria.

Inclusion criteria
1. Age $\geq$ 18 years.
2. AHF diagnosis according to the ESC definition (see Table 2).
3. Patients under HTx evaluation or patients already included on elective waiting list.
4. Clinical indication for RHC.
Exclusion criteria
1. Exclusion criteria for HTx.
2. Refusal to sign the informed consent.
3. Presence of iodinated contrast allergy.
4. Inability to get vascular access to perform RHC and OCT.

AHF, advanced heart failure; HTx, heart transplantation; OCT, optical coherence tomography; RHC, right heart catheterization.

contrast allergy, and the inability to get vascular access to perform RHC and OCT (Table 1). The diagnosis of advanced HF will be made according to the recently published position statement of the European Society of Cardiology (Table 2) [28].

### 2.3. Data management

Data collection will be done in an electronic Case Report Form (eCRF) specifically designed for this purpose, to which researchers from all the participant centers will have access. It will be used to enter data and transfer it through the web to the central database, where the missing data, inconsistencies, and outliers will be reviewed. The identification of the patient will not be registered in the eCRF. In each participant centre, the local investigator will be responsible for the screening of patients with advanced HF diagnosis who will undergo RHC. Adverse events will be classified and reviewed by the local investigator. The RHC hemodynamic data, echocardiography data, and OCT studies will be sent directly by the participant centres to the central core lab of the Hospital Universitario Gregorio Marañón (Madrid, Spain) where it will be analyzed anonymously, by two operators blinded to the results of the other and to the clinical data of the patient. In case of relevant discrepancies, a third operator will have the final decision.

### 2.4. Ethical and security aspects

The study will be conducted in accordance with the guidelines set out in the Standards of Good Clinical Practice (CPMP/ICH/135/95) and

**Table 2**  
HF-ESC criteria for advanced heart failure. *Crespo-Leiro MG et al [28]*.

All the following criteria must be present despite optimal guideline-directed treatment:
1. Severe and persistent symptoms of heart failure [NYHA class III (advanced) or IV].
2. Severe cardiac dysfunction defined by a reduced LVEF $\leq$ 30%, isolated RV failure (e.g. ARVC) or non-operable severe valve abnormalities or congenital abnormalities or persistently high (or increasing) BNP or NT-proBNP values and data of severe diastolic dysfunction or LV structural abnormalities according to the ESC definition of HFpEF and HFmrEF.
3. Episodes of pulmonary or systemic congestion requiring high-dose intravenous diuretics (or diuretic combinations) or episodes of low output requiring inotropes or vasoactive drugs or malignant arrhythmias causing $\gg$ 1 unplanned visit or hospitalization in the last 12 months.
4. Severe impairment of exercise capacity with inability to exercise or low 6MWT ( $\ll$ 300 m) or pVO <sub>2</sub> ( $\ll$ 12–14 mL/kg/min) estimated to be of cardiac origin.

ARVC, arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy; BNP, B-type natriuretic peptide; ESC, European Society of Cardiology; HFA, Heart Failure Association; HFmrEF, heart failure with mid-range ejection fraction; HFpEF, heart failure with preserved ejection fraction; LV, left ventricular; LVEF, left ventricular ejection fraction; NT-proBNP, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; NYHA, New York Heart Association; pVO<sub>2</sub>, peak exercise oxygen consumption; RV, right ventricular; 6MWT, 6-minute walk test distance.

the international ethical recommendations contained in the latest revision of the Declaration of Helsinki and in the Belmont report. Likewise, the Organic Law for the Regulation of the Automated Treatment of Personal Data will be complied with, as well as those established in the Good Clinical Practice Guidelines and in the other current legislation. This study has been approved by the Clinical Research Ethical Committees of the participant centres. Any modification or correction of the clinical protocol will be sent to these committees before its implementation, unless the change is necessary to avoid an immediate danger for patients, in which case the committees will be informed as soon as possible. All study data will be recorded, stored, and processed anonymously.

All participants will be informed to the fullest extent possible about the study, in a language and terms that are understandable. Before the patient's participation in the study, the informed consent will be signed, including the name, and dated personally by the patient or the legal representative of the patient, and by the person who carried out the informed consent communication.

All adverse events that occur during the study, observed by the researchers or informed by the participants, will be recorded in the eCRF.

### 2.5. Study protocol

Demographic, hemodynamic, morphometric, echocardiographic, and HTx variables will be recorded. The first step will be to perform RHC through the right femoral, brachial, or internal jugular vein. During the RHC the following hemodynamic parameters will be recorded: heart rate (bpm); systemic artery pressure (mmHg); systemic oxygen saturation (%); systolic, diastolic, and mean pulmonary artery pressure (mmHg); QRS-gated PCWP (mmHg) or left ventricular telediastolic pressure (mmHg); TPG (mmHg); DPG (mmHg); CO by thermodilution and Fick methods (l/min); PVR using thermodilution and Fick CO (WU) and pulmonary artery saturation (%). In those cases with severe PH (SPAP  $\geq$ 50 mmHg and either TPG  $\geq$  15 mmHg or PVR  $\gg$  3WU) acute vasodilator test will be performed before OCT evaluation and acceptable hemodynamic parameters for the study purpose will be those that allow entrance or continuation in HTx waiting list.

As recently showed, PH-LHD is associated with global pulmonary vascular remodeling and the severity of PH correlates most strongly with venous and small indeterminate vessels intimal thickening (similar to the pattern observed in pulmonary venoocclusive disease) [29]. However, assessment of pulmonary vein remodeling will require transseptal puncture of the left atrium with the subsequent increase in procedural complications. For this reason why we decided to assess pulmonary arterial remodeling instead of pulmonary vein remodeling.

Following the RHC procedure, and if there are no hemodynamic contraindication for HTx, the Swan-Ganz catheter will be exchanged for a 6-Fr multipurpose catheter, which will be advanced into the pulmonary artery through the same venous access used for the RHC. Through this catheter OCT evaluation of the right-lower or the right-middle lobe pulmonary artery (with a luminal diameter  $\leq$  5 mm and minimal length of 50 mm) will be performed using Dragonfly™ OPTIS™ imaging catheter (St. Jude Medical, St. Paul, Minnesota, USA). The pullback to the high resolution (54 mm) will be calibrated and an OCT pullback with continuous contrast infusion with a speed of 5 mL/s during 4 s will be performed and recorded. Three cross-sectional frames of the OCT pullback will be analyzed for each patient, and mean values of the parameters will be calculated. Semiautomatic method will be used to determine wall thickness (WT), which will be used to calculate the following parameters: percent WT index ( $[2 \times \text{WT}/\text{outer diameter}] \times 100$ ) (%WTi), ratio WT/outer diameter (WT/OD) and ratio WT/luminal diameter (WT/LD).

A complete transthoracic echocardiogram (TTE) will be done in the 24 h before RHC and OCT evaluations. TTE will be repeated at one, three, six, and twelve months after HTx. In this examination, pulmonary pressures will be assessed following the clinical guidelines, as well as

non-invasive indexes of pulmonary vascular function and right ventricular (RV) afterload, LV function indexes and estimation of filling pressures, and RV function indexes.

### 2.6. Pulmonary hemodynamic substudy

A pulmonary hemodynamic substudy will be performed in a cohort of 25 patients, with a simultaneous recording of intravascular velocity and pressure, by insertion, through the same catheter used for the OCT, of a combined dual-tipped pressure and Doppler flow sensor wire (Combwire®; Philips Volcano). Once stable signals are observed, pressure and velocity data will be acquired simultaneously (Combomap®; Philips Volcano) at a sampling rate of 200 Hz for 30 to 60 s, together with ECG monitoring in a free breathing state in the main pulmonary artery. Further analysis (impedance and wave intensity analysis -WIA-) will be performed by means of mathematical algorithms already developed and used by our group [30].

In this analysis, we will record pulmonary vascular impedance in the first four harmonics, pulmonary vascular compliance, total intensity of forward and backward waves in WIA.

### 2.7. Follow-up and end-points

Prior to HTx, patients will be followed up by a cardiologist specialized in HF with a periodicity determined by the clinical situation of each patient. It will be assessed as a single follow-up period from the study inclusion until the time of HTx. During this follow-up period, primary end-point will be the combined end-point of all-cause mortality, HF readmission, need for urgent HTx and need for long-term VAD implantation as bridge to HTx. After HTx, the patients will be followed according to the specific follow-up protocols of each center and including at least TTE evaluation at one, three, six, and twelve months after HTx as stated before. The primary end-point during post-HTx follow-up will be all-cause mortality at 1-year. Secondary end-points will be the individual components of the primary end-points.

### 2.8. Statistical analysis

A descriptive analysis of the variables will be carried out. The normality of the continuous variables will be studied with the Shapiro-Wilk test, histograms and the Q-Q charts. The continuous variables will be presented as mean  $\pm$  standard deviation, while the categorical variables will be presented as absolute values and percentages. The 95% confidence intervals will be presented. The Spearman's rank-order correlation test will be used to assess the correlation between the hemodynamic data (TPG, PVR and DPG) and the OCT measurements. The survival analysis will be done with the Kaplan Meier method, and the comparisons by the Mantel-Cox log-rank method. To determine predictors of mortality and HF, Cox regression will be used. Discrimination ability and predictive strength of each of the morphometric and hemodynamic variables to predict mortality one year after HTx will be performed by the area under the receiver operation characteristics (AU-ROC). Sensitivity, specificity, positive and negative predictive values for 1-year mortality will be estimated with the maximum total sensitivity and specificity. Since the study includes a consecutive sample from several centers, analyses will be constructed with mixed models to evaluate the center effect. All statistical analyses will be carried out with the SPSS software (version 20.0, IBM, Chicago, IL, USA).

## 3. Discussion

OCTOPUS-CHF will allow, for the first time, the *in vivo* assessment of pulmonary vascular remodeling associated with PH-LHD in patients with advanced HF and to assess the correlation of these findings with the classical hemodynamic parameters used in daily clinical practice.

Moreover, this study will investigate the potential prognostic information of OCT measurements before and after HTx. Therefore, our results might have direct application in the treatment and clinical practice. The present project intends to use the information provided by the OCT to better understand the physiopathology and anatomical characterization of the changes produced in the pulmonary circulation of advanced HF patients. The progress in the characterization of these changes might allow to improve the selection of HTx candidates. On the other hand, the possible association of pulmonary vascular remodeling assessed with OCT with the prognosis after HTx, could help to improve the results of such a scarce therapy. Finally, this study may serve as a basis to develop new diagnostic and therapeutic hypotheses in the future.

## Acknowledgements

The authors wish to acknowledge the contribution of all the investigators of OCTOPUS-CHF that are not included as authors of the present manuscript: María Eugenia Vázquez, Javier Bermejo, Zulaika Grille, Beatriz Díaz Molina, Alfonso Suarez Cuervo, María Teresa Pérez Martínez, Juan García de Lara, Javier Tobar, Carlos Cortés, Tania Rodríguez Gabella, Raquel Ladrón, Juan Delgado Jimenez, Fernando Sarnago Cebada, Zorba Blázquez, and Pedro Caravaca.

## Funding

This work was funded by the Instituto de Salud Carlos III (PI18/00254) and cofunded by the European Regional Development Fund, through the CIBERCV (CB16/11/00502).

## Conflict of interest

The authors declare that they have no relevant conflicts of interest to disclosure with regard to the current project.

## References

- [1] D. Mozaffarian, E.J. Benjamin, A.S. Go, D.K. Arnett, M.J. Blaha, M. Cushman, et al., Heart disease and stroke statistics-2016 update: a report from the American Heart Association, *Circulation* 133 (2016) e38–360.
- [2] M.R. Costanzo, R.M. Mills, J. Wynne, Characteristics of 'stage D' heart failure: insights from ADHERE LM, *Am. Heart J.* 155 (2008) 339–347.
- [3] J.B. Björk, K.K. Alton, V.V. Georgiopoulou, J. Butler, A.P. Kalogeropoulos, Defining advanced heart failure: a systematic review of criteria used in clinical trials, *J. Card. Fail.* 22 (7) (2016) 569–577.
- [4] J.C. Fang, G.A. Ewald, L.A. Allen, J. Butler, C.A. Westlake Canary, M. Colvin-Adams, et al.; Heart Failure Society of America guidelines committee. Advanced (stage D) heart failure: a statement from the Heart Failure Society of America guidelines committee, *J. Card. Fail.* 21 (6) (2015) 519–534.
- [5] V. Xanthakis, D.M. Enserro, M.G. Larson, K.C. Wollert, J.L. Januzzi, D. Levy, et al., Prevalence, Neurohormonal correlates, and prognosis of heart failure stages in the community, *JACC Heart Fail.* 4 (10) (2016) 808–815.
- [6] E.A. Rose, A.C. Gelijns, A.J. Moskowitz, D.F. Heitjan, L.W. Stevenson, W. Dembitsky, et al., Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure (REMATCH) study group. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure, *N. Engl. J. Med.* 345 (2001) 1435–1443.
- [7] J.G. Rogers, Butler J, Lansman SL, Gass a, Portner PM, Pasque MK, et al; INtREPID investigators. Chronic mechanical circulatory support for inotrope-dependent heart failure patients who are not transplant candidates: results of the INtREPID trial, *J. Am. Coll. Cardiol.* 50 (2007) 741–747.
- [8] J.D. Estep, R.C. Starling, D.A. Horstmanshof, C.A. Milano, C.H. Selzman, K.B. Shah, et al; ROADMAP study investigators. Risk assessment and comparative effectiveness of left ventricular assist device and medical management in ambulatory heart failure patients: results from the ROADMAP study, *J. Am. Coll. Cardiol.* 66 (2015) 1747–1761.
- [9] R.C. Starling, J.D. Estep, D.A. Horstmanshof, C.A. Milano, Stehlik J, Shah KB, et al; ROADMAP study investigators. Risk assessment and comparative effectiveness of left ventricular assist device and medical management in ambulatory heart failure patients: the ROADMAP study 2-year results, *JACC Heart Fail.* 5 (2017) 518–527.
- [10] K.K. Khush, W.S. Cherikh, D.C. Chambers, S. Goldfarb, D. Hayes Jr., A.Y. Kucheryavaya, et al., International Society for Heart and Lung Transplantation. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fifth Adult Heart Transplantation Report-2018; Focus Theme: Multiorgan Transplantation, *J. Heart Lung Transplant.* 37 (2018) 1155–1168.

- [11] A. Costard-Jäckle, M.B. Fowler, Influence of preoperative pulmonary artery pressure on mortality after heart transplantation: testing of potential reversibility of pulmonary hypertension with nitroprusside is useful in defining a high risk group, *J. Am. Coll. Cardiol.* 19 (1992) 48–54.
- [12] S. Murali, R.L. Kormos, B.F. Uretsky, D. Schechter, P.S. Reddy, B.G. Denys, et al., Preoperative pulmonary hemodynamics and early mortality after orthotopic cardiac transplantation: the Pittsburgh experience, *Am. Heart J.* 126 (1993) 896–904.
- [13] J.F. Delgado, M.A. Gómez-Sánchez, Sáenz de la Calzada C, Sánchez V, Escribano P, Hernández-Afonso J, et al. impact of mild pulmonary hypertension on mortality and pulmonary artery pressure profile after heart transplantation, *J. Heart Lung Transplant.* 20 (2001) 942–948.
- [14] J.D. Hosenpud, L.E. Bennett, B.M. Keck, M.M. Boucek, R.J. Novick, The registry of the international society for heart and lung transplantation: seventeenth official report 2000, *J. Heart Lung Transplant.* 19 (2000) 909–931.
- [15] R.J. Tedford, C.A. Beaty, S.C. Mathai, T.M. Kolb, R. Damico, P.M. Hassoun, et al., Prognostic value of the pre-transplant diastolic pulmonary artery pressure-to-pulmonary capillary wedge pressure gradient in cardiac transplant recipients with pulmonary hypertension, *J. Heart Lung Transplant.* 33 (2014) 289–297.
- [16] F. Foroutan, A.C. Alba, G. Guyatt, J. Duero Posada, Ng fat Hing N, Arseneau E, et al. predictors of 1-year mortality in heart transplant recipients: a systematic review and meta-analysis, *Heart.* 104 (2018) 151–160.
- [17] F. González-Vílchez, L. Almenar-Bonet, M.G. Crespo-Leiro, L. Alonso-Pulpón, J. González-Costelo, J.M. Sobrino-Márquez, Et al; Spanish heart transplant teams; 1984–2017. Spanish heart transplant registry. 29th official report of the Spanish Society of Cardiology Working Group on heart failure, *Rev. Esp. Cardiol.* 71 (2018) 952–960.
- [18] Y. Enson, J.A. Wood, N.B. Mantaras, R.M. Harvey, The influence of heart rate on pulmonary arterial-left ventricular pressure relationships at end-diastole, *Circulation.* 56 (1977) 533–539.
- [19] S.D. Halpern, D.B. Taichman, Misclassification of pulmonary hypertension due to reliance on pulmonary capillary wedge pressure rather than left ventricular end-diastolic pressure, *Chest.* 136 (2009) 37–43.
- [20] A.I. Nagy, A. Venkateshvaran, B. Merkely, L.H. Lund, A. Manouras, Determinants and prognostic implications of the negative diastolic pulmonary pressure gradient in patients with pulmonary hypertension due to left heart disease, *Eur. J. Heart Fail.* 19 (2017) 88–97.
- [21] R. Naeije, J.L. Vachiery, P. Yerly, R. Vanderpool, The transpulmonary pressure gradient for the diagnosis of pulmonary vascular disease, *Eur. Respir. J.* 41 (2013) 217–223.
- [22] J.F. Delgado, E. Conde, V. Sánchez, F. López-Ríos, M.A. Gómez-Sánchez, P. Escribano, et al., Pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension due to chronic heart failure, *Eur. J. Heart Fail.* 7 (2005) 1011–1016.
- [23] G.J. Tearney, E. Regar, T. Akasaka, T. Adriaenssens, P. Barlis, H.G. Bezerra, et al., Consensus standards for acquisition, measurement, and reporting of intravascular optical coherence tomography studies, *J. Am. Coll. Cardiol.* 59 (2012) 1058–1072.
- [24] Z. Dai, Y. Fukumoto, S. Tatebe, K. Sugimura, Y. Miura, K. Nochioka, et al., OCT imaging for the management of pulmonary hypertension, *JACC Cardiovasc. Imaging* 7 (2014) 843–845.
- [25] X. Jiang, F.H. Peng, Q.Q. Liu, Q.H. Zhao, J. He, R. Jiang, et al., Optical coherence tomography for hypertensive pulmonary vasculature, *Int. J. Cardiol.* 222 (2016) 494–498.
- [26] E. Jorge, R. Baptista, J. Calisto, H. Faria, P. Monteiro, M. Pan, et al., Optical coherence tomography of the pulmonary arteries: a systematic review, *J. Cardiol.* 67 (2016) 6–14.
- [27] E. Jorge, R. Baptista, J. Calisto, H. Faria, C. Silva, P. Monteiro, et al., Pulmonary vascular remodeling in mitral valve disease: an optical coherence tomography study, *Int. J. Cardiol.* 203 (2016) 576–578.
- [28] M.G. Crespo-Leiro, M. Metra, L.H. Lund, D. Milicic, M.R. Costanzo, G. Filippatos, et al., Advanced heart failure: a position statement of the heart failure Association of the European Society of cardiology, *Eur. J. Heart Fail.* 20 (2018) 1505–1535.
- [29] A.U. Fayyaz, W.D. Edwards, J.J. Maleszewski, E.A. Konik, H.M. DuBrock, B.A. Borlaug, et al., Global pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension associated with heart failure and preserved or reduced ejection fraction, *Circulation* 137 (2018) 1796–1810.
- [30] R. Yotti, J. Bermejo, E. Gutiérrez-Ibañes, C. Pérez del Villar, T. Mombiela, J. Elízaga, et al., Systemic vascular load in calcific degenerative aortic valve stenosis, *J. Am. Coll. Cardiol.* 65 (2015) 423–433.

## Original article

## Optical coherence tomography assessment of pulmonary vascular remodeling in advanced heart failure. The OCTOPUS-CHF study



Jorge Martínez-Solano,<sup>a,b</sup> Carlos Ortiz-Bautista,<sup>a,b</sup> Enrique Gutiérrez-Ibañes,<sup>a,b,\*</sup> María Dolores García-Cosío,<sup>b,c</sup> Fernando Sarnago-Cebada,<sup>b,c</sup> Beatriz Díaz-Molina,<sup>b,d</sup> Isaac Pascual,<sup>b,d</sup> Manuel Gómez-Bueno,<sup>b,e</sup> Ramón Calviño-Santos,<sup>b,f</sup> Joan Antoni Gómez-Hospital,<sup>b,g</sup> Juan García-Lara,<sup>b,h</sup> Luis de la Fuente-Galán,<sup>b,i</sup> Sonia Mirabet-Pérez,<sup>b,j</sup> and Manuel Martínez-Sellés<sup>a,b,k</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Cardiología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain

<sup>b</sup> Centro de Investigación en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Spain

<sup>c</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spain

<sup>d</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Asturias, Spain

<sup>e</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid, Majadahonda, Spain

<sup>f</sup> Servicio de Cardiología, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, Coruña, Spain

<sup>g</sup> Servei de Cardiologia, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain

<sup>h</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar, Murcia, Spain

<sup>i</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, Spain

<sup>j</sup> Servei de Cardiologia, Hospital Universitario de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain

<sup>k</sup> Facultad de Ciencias Biomédicas y de la Salud, Universidad Europea, Madrid, Spain

## Article history:

Received 5 June 2022

Accepted 7 September 2022

Available online 22 September 2022

## Keywords:

Pulmonary hypertension  
Pulmonary vascular remodeling  
Advanced heart failure  
Optical coherence tomography  
Intravascular imaging  
Right heart catheterization

## ABSTRACT

**Introduction and objectives:** Pulmonary vascular remodeling is common among patients with advanced heart failure. Right heart catheterization is the gold standard to assess pulmonary hypertension, but is limited by indirect measurement assumptions, a steady-flow view, load-dependency, and interpretation variability. We aimed to assess pulmonary vascular remodeling with intravascular optical coherence tomography (OCT) and to study its correlation with hemodynamic data.

**Methods:** This observational, prospective, multicenter study recruited 100 patients with advanced heart failure referred for heart transplant evaluation. All patients underwent right heart catheterization together with OCT evaluation of a subsegmentary pulmonary artery.

**Results:** OCT could be performed and properly analyzed in 90 patients. Median age was 57.50 [interquartile range, 48.75–63.25] years and 71 (78.88%) were men. The most frequent underlying heart condition was nonischemic dilated cardiomyopathy (33 patients [36.66%]). Vascular wall thickness significantly correlated with mean pulmonary artery pressure, pulmonary vascular resistance, and transpulmonary gradient (R coefficient = 0.42, 0.27 and 0.32 respectively). Noninvasive estimation of pulmonary artery systolic pressure, acceleration time, and right ventricle–pulmonary artery coupling also correlated with wall thickness (R coefficient of 0.42, 0.27 and 0.49, respectively). Patients with a wall thickness over 0.25 mm had significantly higher mean pulmonary pressures (37.00 vs 25.00 mmHg;  $P = .004$ ) and pulmonary vascular resistance (3.44 vs 2.08 WU;  $P = .017$ ).

**Conclusions:** Direct morphological assessment of pulmonary vascular remodeling with OCT is feasible and is significantly associated with classic hemodynamic parameters. This weak association suggests that structural remodeling does not fully explain pulmonary hypertension.

© 2022 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Evaluación mediante OCT del remodelado vascular pulmonar en insuficiencia cardiaca avanzada. Estudio OCTOPUS-CHF

## RESUMEN

**Introducción y objetivos:** El remodelado vascular pulmonar es prevalente en la insuficiencia cardiaca avanzada. El cateterismo derecho es la prueba de elección, pero está limitado por la asunción de medidas indirectas, un enfoque de flujo no pulsátil, su dependencia de la carga o la variabilidad en la interpretación. Nuestro objetivo es evaluar la vasculopatía pulmonar mediante tomografía de coherencia óptica (OCT) intravascular y correlacionarla con los parámetros hemodinámicos.

## Palabras clave:

Hipertensión pulmonar  
Remodelado vascular pulmonar  
Insuficiencia cardiaca avanzada  
Tomografía de coherencia óptica  
Imagen intravascular  
Cateterismo cardiaco derecho

\* Corresponding autor.

E-mail address: egutibanes@gmail.com (E. Gutiérrez-Ibañes).

@jorge92MS @egutiMD

<https://doi.org/10.1016/j.rec.2022.09.005>

1885-5857/© 2022 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

**Métodos:** Estudio observacional, prospectivo y multicéntrico que incluyó a 100 pacientes en estudio previo al trasplante cardiaco. Todos se sometieron a un cateterismo derecho con OCT de la arteria pulmonar.

**Resultados:** La OCT se pudo analizar en 90 casos. La mediana de edad fue 57,50 [intervalo intercuartílico, 48,75–63,25] años y 71 eran varones (78,88%). La cardiopatía subyacente más frecuente fue la miocardiopatía dilatada no isquémica (33 pacientes [36,66%]). El grosor intimal se correlacionó con la presión arterial pulmonar media, las resistencias vasculares y el gradiente transpulmonar (coeficiente R de 0,42, 0,27 y 0,32 respectivamente). La estimación no invasiva de la presión sistólica pulmonar, el tiempo de aceleración y el acoplamiento ventriculoarterial también se correlacionaron con el grosor intimal (coeficiente R de 0,42, 0,27 y 0,49 respectivamente). Los pacientes con un grosor intimal > 0,25 mm presentaron mayores presión pulmonar media (37,00 frente a 25,00 mmHg;  $p = 0,004$ ) y resistencias vasculares (3,44 frente a 2,08 UW;  $p = 0,017$ ).

**Conclusiones:** La OCT pulmonar es factible y está significativamente asociada con los datos hemodinámicos. La correlación débil indica que el remodelado vascular no explica por completo la hipertensión pulmonar.

© 2022 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Abbreviations

iWTA: indexed wall thickness area  
 OCT: optical coherence tomography  
 PH: pulmonary hypertension  
 PH-LHD: pulmonary hypertension secondary to left-heart disease  
 WT: wall thickness

## INTRODUCTION

The prevalence of heart failure keeps rising due to population aging and increased survival in coronary and valvular heart diseases.<sup>1,2</sup> About 5% of heart failure patients have advanced heart failure with a poor short-term prognosis without heart transplant or a left ventricular assist device.<sup>3</sup> Pulmonary hypertension (PH) secondary to left-heart disease (PH-LHD) constitutes the most common form of PH, affecting over 50% patients with left-sided heart failure and is associated with more severe symptoms, lower exercise tolerance, and higher mortality.<sup>4,5</sup> A thorough characterization of PH is essential in the evaluation of candidacy for heart transplant, as the presence of significant PH is considered a contraindication.<sup>6</sup>

Right heart catheterization remains the gold standard for the analysis of pulmonary circulation hemodynamics.<sup>4</sup> However, this procedure has several limitations. First, hemodynamic parameters are indirect surrogates of pulmonary vasculopathy and are highly influenced by many determinants, such as heart rate or volume status or volemia. Second, there is a poor correlation with histopathological findings and the prognostic implication of right heart catheterization data is inconsistent.<sup>7–12</sup> Finally, measurement challenges and variability in interpretation limit the reliability of the results.<sup>4,13</sup> Therefore, there is an unmet need for a better assessment of pulmonary vascular remodeling. Morphological evaluation of PH was, until recently, limited to biopsy and autopsy. Optical coherence tomography (OCT) is rapidly evolving and is used in some types of PH, providing relevant information on diagnosis and management.<sup>14–17</sup> However, evidence about its feasibility and clinical usefulness in advanced heart failure is scarce. Previous data suggest that pulmonary vascular remodeling could translate into greater wall thickness

(WT).<sup>14</sup> Our aim was to study the correlation between OCT results and hemodynamics in patients with advanced heart failure.

## METHODS

### Study design

The design of the Optical coherence tomography observation of pulmonary ultra-structural changes in heart failure (OCTOPUS-CHF) study has been published.<sup>18</sup> OCTOPUS-CHF is an observational, prospective, multicenter study that recruited 100 adults with advanced heart failure referred for heart transplant in 9 hospitals between 10 January, 2019 and 15 December, 2020. All patients underwent right heart catheterization together with OCT evaluation of a subsegmentary pulmonary artery of the right-lower or the right-middle lobe (luminal diameter < 5 mm and minimal length of 50 mm) according to the study protocol. The procedure was carried out under optimal medical treatment and with the patient in euvoemia.<sup>18</sup> We excluded patients under mechanical circulatory support, cardiogenic shock, decompensated heart failure, and those awaiting urgent heart transplant. All the patients were potential candidates for heart transplant. Therefore, significant comorbidities, such as chronic kidney disease, chronic obstructive pulmonary disease, or other causes of PH, were ruled out before inclusion. The only catheterization recorded in this study was that performed to list patients for heart transplant. This was also the case of patients on inotrope-dependency or requiring vasodilator testing.

### Data management

Data were collected in an electronic case report form specifically designed for this purpose. The hemodynamic, echocardiographic and OCT studies were anonymized and directly sent to the central core lab of the coordinating center. Hemodynamic data were interpreted at each institution by an experienced interventional cardiologist according to standard clinical practice. Echocardiographic studies were blindly and retrospectively analyzed by the core lab of the coordinating center following current recommendations.<sup>19</sup> OCT assessment was centralized in the coordinating center and performed by an experienced interventional cardiologist (EGI), who was blinded to the hemodynamic data. JMS measured 20 pulmonary OCT studies randomly selected.

A concordance analysis was carried out to evaluate the reproducibility of this technique.

### OCT measurements

A semiautomatic method was used to measure the lumen area and the external vessel wall area, as well as internal and external diameters (figure 1). These data were obtained as the mean of the measurements taken in 3 selected frames with a vessel diameter around 3 mm

WT was calculated as (external diameter-internal diameter)/2 (mm); WT index was calculated as  $2 \times \text{WT}/\text{internal diameter} \times 100$  (%); WT area was calculated as the difference between external area and internal area (mm<sup>2</sup>); and WT area index (iWTA) was calculated as  $\text{WT area}/\text{internal area} \times 100$  (%). We used WT as our main study variable. We used the indexed variables WT index and iWTA to correct for vessel size variability.

### Statistical analysis

The normality of the distribution of continuous variables was studied with the Shapiro-Wilk test. Normally distributed variables are presented as mean  $\pm$  standard deviation, and nonnormal variables as median [interquartile range]. Categorical variables are shown as absolute values and percentages. The 75th percentile 0.25 mm was arbitrarily chosen as the WT cutoff value and dichotomically considered “fibrosis”. Similarly, a pulmonary resistance over 3 Wood Units was dichotomically set as “high resistance” since this point defines the precapillary component of the updated classification of PH.<sup>20</sup> The Student t test was used to compare normally distributed variables, the Kruskal-Wallis test for nonnormally distributed variables and the chi-square test was used for categorical variables. The correlation between OCT measurements (WT and iWTA) and hemodynamic or echocardiographic variables was analyzed using the linear Pearson correlation coefficient R. The agreement between the 2 operators that measured pulmonary OCT was analyzed with the concordance correlation coefficient. A receiver operating characteristic curve was plotted to illustrate the diagnostic ability of WT and iWTA to discriminate the presence of high pulmonary vascular resistance. Analysis was performed with R version 4.0.2 (R Core Team, Vienna, Austria) and SPSS 25.0 software (SPSS Inc, Chicago, IL, USA).

### Ethical aspects

The study followed the Declaration of Helsinki. The protocol was approved by the ethics committee of each participating center. All patients provided written informed consent.

### RESULTS

Among 100 recruited patients, OCT could be performed and properly analyzed in 90 patients. OCT could not be achieved in 4 patients for technical reasons (ie, wire support and vessel tortuosity); 3 OCT recordings did not have sufficient quality for analysis, and 3 patients had complications leading to a premature ending of the procedure (2 catheter-induced ventricular arrhythmias requiring cardioversion without further relevance and 1 acute pulmonary edema). Complete echocardiographic assessment could be performed in 78 out of those 90 patients.

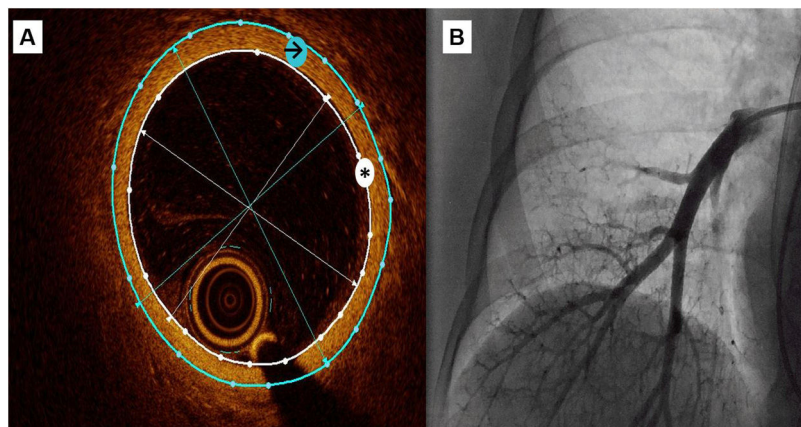
Demographic, hemodynamic, echocardiographic, and morphological data are depicted in table 1. Median age was 57.5 years. Interestingly, age was significantly associated with pulmonary vascular resistances but not with morphological data. The most frequent underlying heart disease was nonischemic dilated cardiomyopathy followed by ischemic heart disease.

INTERMACS status was not associated with pulmonary vascular resistances or morphological assessment (table 2 and table 3), whereas daily severe symptoms assessed by the NYHA classification were linked to higher pulmonary vascular resistances (table 2).

There was a good correlation between the OCT measurements obtained by the 2 operators. The mean difference was not statistically relevant for any variable (WT, WT index, WT area and iWTA) (figure 1 of the supplementary data).

WT was significantly associated with a higher pulmonary artery pressure, transpulmonary gradient, pulmonary arterial compliance, and pulmonary vascular resistance (figure 2). In addition, it also correlated with echocardiographic parameters such as pulmonary artery acceleration time, pulmonary systolic pressure, and right ventricular-pulmonary arterial coupling (figure 3 and figure 4). However, there was no association with the severity of tricuspid regurgitation or any measurement of right ventricle systolic function.

Patients with a WT over 0.25 mm had a higher mean pulmonary pressure, transpulmonary gradient and pulmonary vascular resistance than those in the lower percentiles (table 3). These



**Figure 1.** Central illustration. OCT recording of a subsegmentary pulmonary artery. A: a semiautomatic method was used to measure the lumen area (white asterisk) and the external vessel wall area (black arrow), then mean internal and external diameters were automatically obtained. Wall thickness was calculated as (external diameter-internal diameter)/2 and wall thickness area with the difference between external and internal area. B: pulmonary angiography during OCT recording.

**Table 1**  
Baseline patient characteristics.

No.	90
Age	57.50 [48.75–63.25]
Male sex	71 (78.88%)
Weight, kg	78.00 [68.50–90.25]
Height, cm	170.00 [163.75–175.25]
<b>Underlying disease</b>	
Nonischemic dilated cardiomyopathy	33 (36.66%)
Ischemic heart disease	30 (33.33%)
Valvular heart disease	4 (4.44%)
Hypertrophic cardiomyopathy	12 (13.33%)
Others	11 (12.22%)
Time from diagnosis of underlying disease, y	9.00 [2.00–15.50]
<b>Heart failure drugs</b>	
Mineralocorticoid receptor antagonists	69 (76.70%)
Beta-blockers	67 (74.40%)
Angiotensin receptor blocker	9 (10.00%)
Angiotensin-converting enzyme inhibitors	12 (13.30%)
Sacubitril/valsartan	48 (53.30%)
<b>NYHA class</b>	
I	2 (2.20%)
II	12 (13.30%)
III	55 (61.11%)
IV	21 (23.30%)
<b>INTERMACS status</b>	
1	0 (0.00%)
2	0 (0.00%)
3	22 (24.40%)
4	28 (31.10%)
5	14 (15.60%)
6	14 (15.60%)
7	12 (13.30%)
Atrial fibrillation	48 (53.33%)
<b>Echocardiographic measurements</b>	
LVEF, %	25.50 [19.00–33.25]
End-diastolic RV basal diameter	40.66 ± 8.14
TAPSE, mm	15.49 ± 3.53
RV FAC, %	33.74 ± 9.43
PAAT, ms	90.00 [70.00–106.50]
<b>Mitral regurgitation</b>	
1	38 (42.22%)
2	19 (21.10%)
3	22 (24.40%)
4	11 (12.20%)
<b>Tricuspid regurgitation</b>	
1	23 (29.50%)
2	23 (29.50%)
3	23 (29.50%)
4	9 (11.50%)
Noninvasively estimated sPAP, mmHg	45.00 [31.00–56.00]
TAPSE/sPAP, mm/mmHg	0.32 [0.24–0.44]
<b>RHC measurements</b>	
RA, mmHg	7.00 [4.00–10.00]
sPAP, mmHg	40.00 [31.00–54.75]
mPAP, mmHg	27.00 [20.00–35.00]
dPAP, mmHg	20.00 [14.00–26.00]
PWP, mmHg	18.00 [13.00–25.00]
TPG	9.00 [5.25–12.00]

**Table 1 (Continued)**  
Baseline patient characteristics.

DPG	1.00 [–1.00–3.00]
CO, L/min	4.10 [3.50–4.58]
PVR, WU	2.11 [1.46–3.33]
Heart rate, bpm	71.00 [65.00–82.00]
Stroke volume, mL	57.24 [47.36–66.39]
Pulmonary arterial compliance, mL/mmHg	2.53 [1.67–3.54]
<b>OCT measurements</b>	
Inner diameter, mm	3.34 ± 0.46
Outer diameter, mm	3.76 ± 0.52
Wall thickness, mm	0.21 ± 0.05
Wall thickness area, mm <sup>2</sup>	2.39 ± 0.83
Wall thickness index, %	12.62 ± 2.67
Wall thickness area index, %	26.49 ± 5.81

CO, cardiac output; DPG, diastolic pulmonary gradient; INTERMACS, Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support; FAC, fractional area change; LVEF, left ventricle ejection fraction; MR, mitral regurgitation; NYHA, New York Heart Association; OCT, optical coherence tomography; PAAT, pulmonary artery acceleration time; s/m/dPAP, systolic/medium/diastolic pulmonary artery pressure; PVR, pulmonary vascular resistance; RA, right atrium; RV, right ventricle; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion; TPG, transpulmonary gradient. Values are expressed as mean ± standard deviation for parametric continuous variables and median [interquartile range] for nonparametric variables.

findings were independent of the underlying disease and time from diagnosis, the presence of atrial fibrillation, or mitral regurgitation. Regarding the use of neurohormonal blockade drugs, patients receiving sacubitril-valsartan had significantly lower pulmonary vascular resistance but similar WT (table 2). Beta-blockers were associated with thicker vessels.

Regarding right ventricular-pulmonary arterial coupling, the best cutoff value for WT was 0.20 mm; patients with WT over this value showed significantly lower right ventricle-pulmonary artery coupling (figure 4). Patients with a pulmonary vascular resistance over 3 Wood Units had higher indexed measurements of WT (table 2). WT area index was also significantly associated with pulmonary hemodynamics (figure 2 of the supplementary data). Figure 3 of the supplementary data shows the receiver-operator curves of WT and iWTA regarding the prediction of high pulmonary vascular resistance.

## DISCUSSION

The OCTOPUS-CHF study shows that OCT of pulmonary arteries is feasible in patients with advanced heart failure. In addition, intimal thickness is associated with classic hemodynamic measurements of PH. OCT has been associated with pulmonary vascular resistances in other forms of pulmonary hypertension, but information on PH-LHD is scarce. A small study in patients with mitral valve disease represents the only previous data in this setting so that the OCTOPUS-CHF study is the largest sample analyzed to date.

PH can be produced by any valvular, coronary, or myocardial disease that increases filling pressures. It affects most patients with heart failure and its severity is among the stronger prognosis predictors.<sup>4</sup> However, specific PH-LHD therapies are lacking.<sup>4,21</sup> Although right heart catheterization is still the gold standard for pulmonary vascular remodeling assessment, it has several drawbacks. Firstly, it has technical limitations and waveform analysis variability. In addition, the current steady-flow view of PH is simplistic since it does not consider relevant determinants such as

**Table 2**  
Differences in pulmonary vascular resistances.

	PVR < 3	PVR ≥ 3	P
<i>N</i>	62	27	
<i>Age</i>	58.50 [52.50-64.00]	53.00 [43.00-60.50]	.04
<i>Male sex</i>	50 (80.60)	20 (74.10)	.68
<i>Weight, kg</i>	78.50 [69.75-92.00]	79.00 [68.50-90.00]	.90
<i>Height, cm</i>	170.00 [164.00-177.25]	169.00 [161.00-174.00]	.50
<i>Underlying disease</i>			
Nonischemic dilated cardiomyopathy	25 (40.32)	8 (29.63)	.72
Ischemic heart disease	20 (32.26)	9 (33.34)	.98
Valvular heart disease	2 (3.23)	2 (7.41)	.57
Hypertrophic cardiomyopathy	8 (12.90)	4 (14.81)	.91
Others	7 (11.29)	4 (14.81)	.68
<i>Time from diagnosis of underlying disease, y</i>	10.00 [4.00-17.00]	8.00 [2.00-14.50]	.35
<i>Heart failure drugs</i>			
Mineralocorticoid receptor antagonists	46 (74.20)	22 (81.50)	.46
Beta-blockers	47 (75.80)	19 (70.40)	.59
Angiotensin receptor blocker	5 (8.10)	4 (14.80)	.33
Angiotensin-converting enzyme inhibitors	8 (12.90)	3 (11.10)	.81
Sacubitril/valsartan	39 (62.90)	9 (33.33)	.02
<i>NYHA class III-IV</i>	49 (79.00)	26 (96.30)	.04
<i>INTERMACS status 1-4</i>	34 (54.80)	15 (55.60)	.95
<i>Atrial fibrillation</i>	37 (59.70)	11 (40.70)	.16
<i>Echocardiographic measurements</i>			
LVEF, %	25.00 [18.75-32.25]	26.00 [19.50-39.00]	.76
End-diastolic RV basal diameter	40.43 ± 8.25	41.46 ± 8.11	.61
TAPSE, mm	15.74 ± 3.53	14.75 ± 3.47	.25
RV FAC, %	34.74 ± 9.64	31.04 ± 8.44	.11
PAAT, ms	95.00 [81.75-127.00]	72.00 [62.50-88.50]	.02
<i>Mitral regurgitation</i>			
1	24 (38.70)	14 (51.80)	
2	15 (24.20)	4 (14.80)	
3	15 (24.20)	6 (22.20)	
4	8 (12.90)	3 (11.10)	
<i>Tricuspid regurgitation</i>			
1	16 (29.63)	8 (34.78)	
2	14 (25.93)	7 (30.43)	
3	17 (31.48)	6 (26.09)	
4	7 (12.96)	2 (8.70)	
<i>Noninvasively estimated sPAP, mmHg</i>	41.00 [30.00-56.00]	50.00 [44.25-62.50]	.03
<i>TAPSE/sPAP, mm/mmHg</i>	0.37 [0.26-0.54]	0.27 [0.23-0.35]	.02
<i>RHC measurements</i>			
RA, mmHg	6.00 [3.25-10.00]	9.00 [5.25-13.00]	.03
sPAP, mmHg	35.00 [28.50-46.00]	60.00 [43.50-71.00]	< .001
mPAP, mmHg	22.50 [18.00-31.75]	36.00 [31.00-49.00]	< .001
dPAP, mmHg	16.00 [11.25-24.00]	28.50 [22.50-35.25]	< .001
PWP, mmHg	16.00 [12.00-23.75]	23.00 [14.75-28.00]	.02
TPG	7.00 [4.00-9.00]	16.00 [12.50-21.00]	< .001
DPG	0.00 [-2.00-2.00]	5.00 [2.00-11.00]	< .001
CO, L/min	4.22 [3.76-4.80]	3.52 [3.12-4.13]	.001
PVR, WU	1.73 [1.12-2.18]	4.33 [3.61-6.22]	< .001
<i>Heart rate, bpm</i>	71.00 [63.75-81.25]	71.50 [68.00-85.00]	.44
<i>Stroke volume, mL</i>	61.00 [48.02-71.96]	48.69 [37.67-55.52]	.001
<i>Pulmonary arterial compliance, mL/mmHg</i>	3.04 [2.14-4.18]	1.67 [1.20-2.11]	< .001
<i>OCT measurements</i>			
Inner diameter, mm	3.34 ± 0.50	3.35 ± 0.37	.93
Outer diameter, mm	3.75 ± 0.55	3.81 ± 0.45	.59
Wall thickness, mm	0.20 ± 0.04	0.23 ± 0.06	.02

**Table 2** (Continued)

Differences in pulmonary vascular resistances.

	PVR < 3	PVR ≥ 3	P
Wall thickness area, mm <sup>2</sup>	2.29 ± 0.76	2.63 ± 0.97	.08
Wall thickness index, %	12.17 ± 2.33	13.67 ± 3.16	.02
Wall thickness area index, %	25.67 ± 5.23	28.54 ± 6.83	.04

CO, cardiac output; DPG, diastolic pulmonary gradient; INTERMACS, Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support; FAC, fractional area change; LVEF, left ventricle ejection fraction; MR, mitral regurgitation; NYHA, New York Heart Association; OCT, optical coherence tomography; PAAT, pulmonary artery acceleration time; s/m/dPAP, systolic/medium/diastolic pulmonary artery pressure; PVR, pulmonary vascular resistance; RA, right atrium; RV, right ventricle; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion; TPG, transpulmonary gradient.

Values are expressed mean ± standard deviation for parametric continuous variables and median [interquartile range] for nonparametric variables. Fibrosis is defined as wall thickness > 0.25 mm assessed by OCT. Of note, it was not possible to obtain the cardiac output of 1 patient and consequently her PVR value is missing.

**Table 3**

Differences in the presence or absence of fibrosis thickening measured by OCT.

	No fibrosis	Fibrosis	P
No.	75	15	
Age	58.00 [49.00-64.00]	56.00 [48.50-62.00]	.49
Male sex	59 (78.70%)	12 (80.00%)	1.00
Weight, kg	77.00 [70.00-90.00]	90.00 [65.00-95.50]	.60
Height, cm	168.00 [162.00-175.00]	171.00 [168.00-181.00]	.12
<i>Underlying disease</i>			
Nonischemic dilated cardiomyopathy	28 (37.33)	5 (33.33)	.96
Ischemic heart disease	25 (33.33)	5 (33.33)	.83
Valvular heart disease	3 (4.00)	1 (6.66)	1.00
Hypertrophic cardiomyopathy	11 (14.66)	1 (6.66)	.44
Others	8 (10.66)	3 (20.00)	.46
Time from diagnosis of underlying disease, y	9.00 [2.50-15.00]	9.00 [4.00-16.00]	.71
<i>Heart failure drugs</i>			
Mineralocorticoid receptor antagonists	59 (78.70)	10 (66.70)	.32
Beta-blockers	53 (70.70)	14 (93.30)	.05
Angiotensin receptor blocker	6 (8.00)	3 (20.00)	.16
Angiotensin-converting enzyme inhibitors	9 (12.00)	3 (20.00)	.41
Sacubitril/valsartan	41 (54.70)	7 (46.70)	.57
NYHA class III-IV	63 (84.00)	13 (86.70)	.80
INTERMACS status 1–4	43 (57.30)	7 (46.70)	.45
Atrial fibrillation	41 (54.66)	7 (46.66)	.49
<i>Echocardiographic measurements</i>			
LVEF, %	26.00 [20.00-33.75]	19.50 [15.50-28.75]	.16
End-diastolic RV basal diameter	40.20 ± 7.68	42.60 ± 10.01	.31
TAPSE, mm	15.67 ± 3.60	14.62 ± 3.15	.33
RV FAC, %	34.32 ± 9.68	30.85 ± 7.73	.22
PAAT, ms	90.00 [70.25-116.25]	78.00 [65.00-92.00]	.42
<i>Mitral regurgitation</i>			
1	34 (45.33)	4 (26.70)	
2	15 (20.00)	4 (26.70)	
3	17 (22.70)	5 (33.33)	
4	9 (12.00)	2 (13.33)	
<i>Tricuspid regurgitation</i>			
1	20 (30.30)	3 (25.00)	
2	19 (28.79)	4 (33.33)	
3	20 (30.30)	3 (25.00)	
4	7 (10.60)	2 (16.67)	
Noninvasively estimated sPAP, mmHg	45.00 [30.52-52.75]	48.50 [43.75-61.25]	.15
TAPSE/sPAP, mm/mmHg	0.33 [0.24-0.48]	0.28 [0.25-0.38]	.35
<i>RHC measurements</i>			
RA, mmHg	7.00 [4.00-10.00]	8.50 [4.25-13.00]	.47
sPAP, mmHg	37.00 [30.00-52.00]	54.00 [44.00-64.00]	.02

**Table 3** (Continued)

Differences in the presence or absence of fibrosis thickening measured by OCT.

	No fibrosis	Fibrosis	P
mPAP, mmHg	25.00 [19.00-33.00]	37.00 [30.00-44.00]	.004
dPAP, mmHg	20.00 [12.50-24.00]	27.00 [19.50-29.00]	.03
PWP, mmHg	17.50 [12.00-24.00]	20.00 [18.50-28.50]	.07
TPG	8.00 [5.00-11.00]	11.00 [8.50-19.50]	.02
DPG	1.00 [-1.00-3.00]	2.00 [-1.00-3.50]	.61
CO, L/min	4.10 [3.52-4.63]	3.90 [3.34-4.36]	.28
PVR, WU	2.08 [1.28-2.83]	3.44 [1.94-4.73]	.02
Heart rate, bpm	74.00 [64.00-83.00]	70.00 [67.25-73.50]	.80
Stroke volumen, mL	57.84 [47.28-67.89]	53.46 [48.05-61.60]	.46
Pulmonary arterial compliance, mL/mmHg	2.73 [1.75-3.60]	1.70 [1.39-2.25]	.03
<b>OCT measurements</b>			
Inner diameter, mm	3.29 ± 0.46	3.58 ± 0.41	.02
Outer diameter, mm	3.68 ± 0.49	4.17 ± 0.47	< .001
Wall thickness, mm	0.19 ± 0.04	0.29 ± 0.04	< .001
Wall thickness area, mm <sup>2</sup>	2.15 ± 0.59	3.57 ± 0.87	< .001
Wall thickness index, %	11.88 ± 2.18	16.28 ± 1.66	< .001
Wall thickness area index, %	25.04 ± 4.83	34.70 ± 3.80	< .001

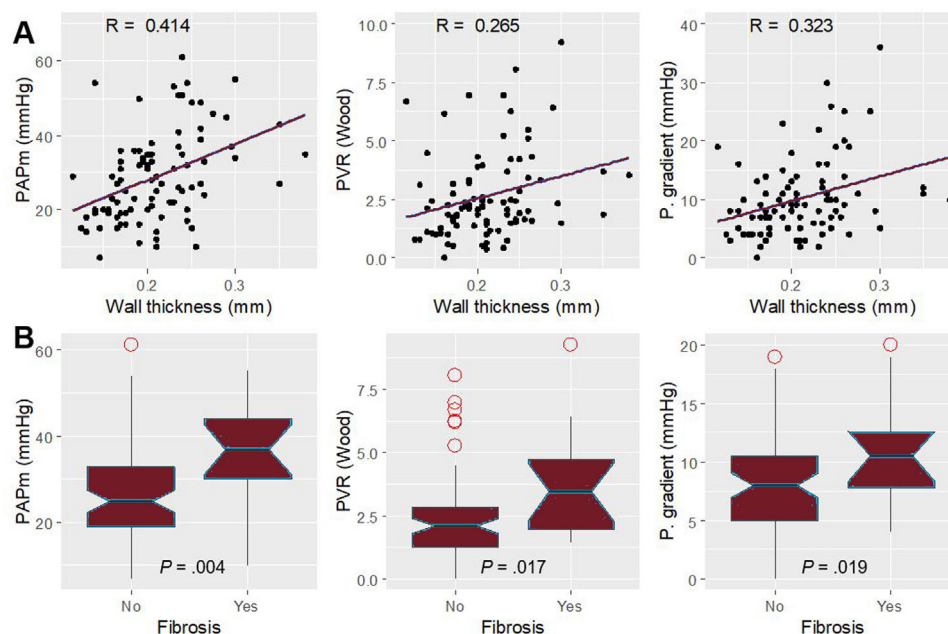
CO, cardiac output; DPG, diastolic pulmonary gradient; INTERMACS, Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support; FAC, fractional area change; LVEF, left ventricle ejection fraction; MR, mitral regurgitation; NYHA, New York Heart Association; OCT, optical coherence tomography; PAAT, pulmonary artery acceleration time; s/m/dPAP, systolic/medium/diastolic pulmonary artery pressure; PVR, pulmonary vascular resistance; RA, right atrium; RV, right ventricle; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion; TPG, transpulmonary gradient.

Values are expressed as mean ± standard deviation for parametric continuous variables and median [interquartile range] for nonparametric variables.

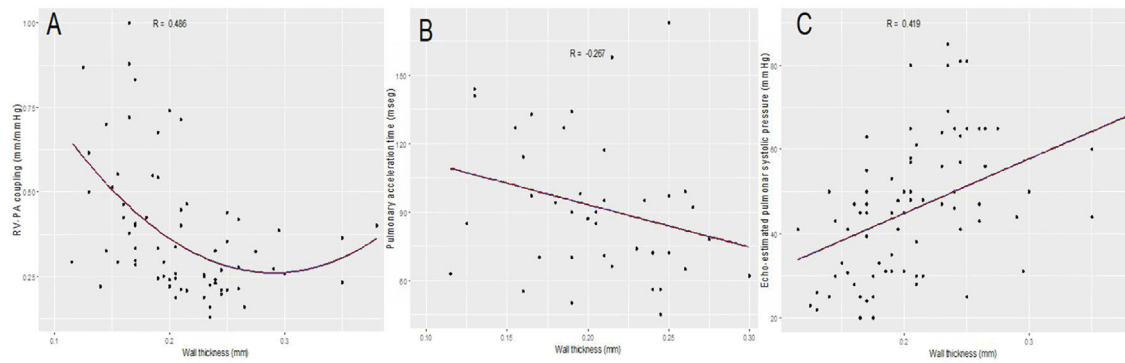
the strong influence of load conditions (volume status, heart rate, and the treatment received),<sup>4</sup> ventriculoarterial coupling, left atrial stiffness, vascular compliance, or upstream and downstream wave transmission.<sup>22–24</sup> Diastolic gradient seemed promising but failed to demonstrate usefulness, whereas the transpulmonary gradient is even more influenced by left preload.<sup>25,26</sup> Thus, pulmonary vascular resistance remains the cornerstone in the evaluation of PH-LHD since it has consistently proven to have linear correlation with mortality, even though it is also highly dependent on

pulmonary wedge pressure.<sup>8,10,27</sup> Last, there is uncertainty regarding the prognostic value of hemodynamic data together with its suitability to guide heart failure therapy.<sup>7–10,12,28</sup>

The mechanisms producing PH-LHD remain poorly understood since most knowledge comes from the field of primary PH. There are probably different phenotypes of PH-LHD, and it is not clear why patients with the same left-heart disease display such a wide range of PH-LHD severity. It is postulated that pressure overload may induce endothelial dysfunction, activation of inflammatory pathways, and a



**Figure 2.** Wall thickness and its association with hemodynamic parameters. A: linear Pearson correlation, top, and B: box-plot, bottom. mPAP, mean pulmonary artery pressure; PVR, pulmonary vascular resistance; TPG, transpulmonary gradient.



**Figure 3.** Pearson correlation between wall thickness and echocardiographic findings of pulmonary hypertension and right ventricular function. A: right ventricular-pulmonary arterial coupling measured by the ratio of tricuspid annular plane systolic excursion to noninvasively estimated pulmonary artery systolic pressure; the correlation is nonlinear, and the best fit is polynomial. B: pulmonary artery acceleration time. C: noninvasively estimated pulmonary artery systolic pressure.

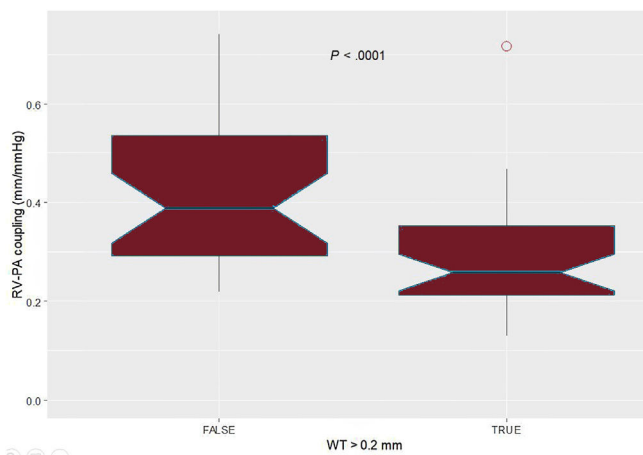
proliferative response of the extracellular matrix through a complex signaling interaction between post- and precapillary beds in a subset of genetically predisposed patients.<sup>29,30</sup> Current data argue against the classic paradigm that pulmonary vascular disease protects from left-heart overload. In fact, not only alveolar-capillary interface remodeling, lung diffusion impairment, uncoupling of right ventricle-pulmonary artery, and ventilation-perfusion matching alterations become more severely affected but also lung congestion is greater in left-heart disease with combined pulmonary hypertension.<sup>31</sup> Recent morphological studies found a larger increase in intimal thickening, muscular hypertrophy, and fibrosis in pulmonary veins than in arterioles in PH-LHD. These findings challenge the classic hemodynamic compartmentation of the vascular tree.<sup>7</sup> A deeper understanding of these biological processes might serve as future therapeutic targets.

For all these reasons, morphological parameters might provide valuable additional information. However, morphological assessment was limited to pulmonary biopsy until the recent rise of intravascular imaging techniques. Histopathological findings in congestive pulmonary vasculopathy have been mainly described in the setting of rheumatic mitral valve disease.<sup>32–35</sup> Greater pulmonary artery pressure seems to be associated with fibrosis, intimal thickness, and medial hypertrophy of the pulmonary tree in PH-LHD.<sup>7,36</sup> In the last few years, there has been increasing interest for “in vivo” evaluation of pulmonary vascular remodeling

with different intravascular imaging techniques, among which OCT seems to be the most promising. OCT is a near-infrared light source-based imaging technique with a resolution of 10 to 20 μm, which is particularly useful for tissue characterization.<sup>37</sup> In previous OCT studies, the pulmonary arterial vessel wall has been described as a homogeneous, single layer, signal-rich structure, without a clear distinction between intima and media layers.<sup>14,38</sup> Thickening of the wall by a structure with high reflectivity and low attenuation corresponds to fibrosis in pathological studies.<sup>38</sup> Therefore, the distance between the luminal border of the vessel wall and the vessel wall-lung tissue interface defines the WT in pulmonary OCT studies with the same calculations described in the present project. A study comparing pulmonary OCT imaging of 79 patients with different forms of PH and 35 non-PH participants reported an association between the severity of intimal fibrosis and right ventricular afterload. Additionally, the authors were able to identify not only early stages of intimal thickening in borderline PH patients but also reverse remodeling after vasodilator therapy in a significant proportion of those with primary PH, suggesting the high sensitivity of OCT for early diagnosis.<sup>17</sup> Regarding primary PH, intimal fibrosis predicts clinical outcomes and correlates with histological findings.<sup>38</sup> OCT is emerging as a diagnostic tool in different forms of PH, such as chronic thromboembolic PH where it has successfully demonstrated the presence of thrombi and flaps, and guided angioplasty.<sup>14,16,39</sup> Moreover, a larger study of 64 patients with primary PH and 23 with chronic thromboembolic PH also proved good correlation between intimal thickness obtained by OCT and hemodynamic data.<sup>40</sup>

Nevertheless, there is still little information on OCT in PH-LHD to date. The only relevant evidence available about pulmonary OCT in PH-LHD comes from a sample of 20 patients with mitral valve disease whose WT index was significantly associated with pulmonary vascular resistance, transpulmonary gradient and pulmonary artery pressure.<sup>41</sup>

This association between OCT assessment and hemodynamic data was also reproduced in our study. We found a significant correlation between OCT assessment of vascular remodeling and functional measures, such as pulmonary pressures and resistances. However, agreement for this association was not strong. Indeed, an area under the curve of 0.622 for WT to predict high pulmonary vascular resistance can be considered poor. This is not necessarily unexpected, as it is widely known that hemodynamic data do not entirely explain structural changes. Firstly, many patients may have elevated pressures and pulmonary vascular resistances that quickly normalize after heart transplant<sup>36</sup> or left ventricle unloading through mechanical support, suggesting the absence of significant pulmonary vascular remodeling.<sup>6,42</sup> Secondly, the correlation



**Figure 4.** Box-plot showing significant differences in WT regarding noninvasively estimated RV-PA coupling. RV-PA, right ventricular-pulmonary artery; WT, wall thickness.

between morphological and functional assessment in our study was noteworthy, despite the heterogeneity present in the sample, with a broad range of underlying diseases and load conditions. Furthermore, it is difficult to demonstrate a strong correlation between morphological and functional data since pulmonary vascular resistance was normal or just slightly increased in most of our patients. This was because our hemodynamic results were used to list patients for heart transplant.

Regarding clinical data, NYHA class was not associated with WT, nor was the INTERMACS status. Furthermore, although some subset of underlying myocardopathies, long-term disease, the presence of atrial fibrillation or mitral regurgitation might be associated with pulmonary vascular remodeling, we were unable to prove these associations in our study. With respect to heart failure drugs, neurohormonal blocker tolerance may select low-risk patients. Therefore, interpretation of our results should be cautious. In addition, this is the first study that evaluates the relationship between pulmonary vascular remodeling measured by OCT and noninvasive assessment of PH. Both pulmonary artery systolic pressure and pulmonary acceleration time, widely known as the best echocardiographic parameters for estimating PH,<sup>19,43</sup> were significantly correlated with OCT results. On the other hand, the lack of association with right ventricle systolic function measurements and the severity of tricuspid regurgitation, are not surprising given the broad spectrum of underlying diseases affecting the right-side irrespective of PH-LHD development. In addition, in our study, right ventricle-pulmonary artery coupling, represented through the ratio of tricuspid annular plane systolic excursion to noninvasively estimated pulmonary systolic pressure, displayed a significant nonlinear correlation with WT. Recent studies have found that this parameter reflects the adequacy of right ventricle adaptation to afterload and it is an early and independent predictor of outcomes in patients with PH and advanced heart failure.<sup>44–46</sup>

## Limitations

To the best of our knowledge, this is the largest sample of patients with PH-LHD analyzed with OCT to date. However, our study has some limitations. First, this is an observational study with a small sample of patients but whose results serve as an stimulus for further investigation. Second, OCT is an expensive and time-consuming procedure that requires iodinated contrast, but it was feasible and safely performed in most patients. Although the patients were in advanced heart failure, the procedure was well tolerated without worsening of renal function and there was just one case of pulmonary edema. Third, measurements were taken with a semiautomatic method showing high concordance between 2 operators. Nonetheless, its reproducibility requires external validation. Furthermore, we demonstrated an association with right ventriculoarterial coupling and invasive measurements in the categorical analysis, although using different WT cutoffs, since the best cutoff point is yet to be determined. In addition, pulmonary arteries WT represents an incomplete approach to define the underlying histological process since pulmonary vascular disease in PH-LHD predominates in the venous bed.<sup>7</sup> However, pulmonary venous OCT was not performed for safety reasons. Interestingly, the feasibility of pulmonary OCT in the arterial distal vasculature (vessel diameter < 2 mm) has already been demonstrated in a study of PH secondary to systemic sclerosis.<sup>47</sup> Last, the correlation between functional and morphological data is statistically relevant but the agreement is weak. It is not surprising that hemodynamics do not fully explain pulmonary vascular disease. However, it is also probably determined by the heterogeneity of underlying diseases together with the mildly impaired pulmonary vascular resistances in the sample. A reevaluation of hemodynamics in the subset of

patients with greater load-dependency could have provided more accurate information, eg, a new right heart catheterization after vasodilator testing, inotropic optimization, heart transplant or left-sided unloading. Nonetheless, OCT seems promising in the workup of PH-LHD since it adds morphological information to the classic scope of vascular remodeling diagnosis. Furthermore, beyond the correlation with right heart catheterization parameters or histological findings, the OCTOPUS-CHF study follow-up results are expected to bring light to the prognostic value of this technique.

## CONCLUSIONS

Quantification of pulmonary artery fibrosis is feasible and can be safely performed with OCT. It has the potential to emerge as a new diagnostic tool for PH-LHD as it is significantly correlated with hemodynamic parameters, providing direct morphological assessment of vascular remodeling.

### WHAT IS KNOWN ABOUT THE TOPIC?

The health burden of heart failure is of major concern worldwide. Pulmonary hypertension secondary to left heart disease is very common in this setting and has a poor prognosis. However, there is still an unmet need for a deeper understanding of pulmonary hemodynamics and the development of targeted therapy. Right heart catheterization remains the gold standard to measure pulmonary hypertension, but it has several drawbacks that limit its reliability and clinical implications.

### WHAT DOES THIS STUDY ADD?

Morphological assessment of pulmonary vascular remodeling with OCT is feasible and safe in patients with advanced heart failure. This technique seems to be promising as a new diagnostic tool for pulmonary hypertension secondary to left heart disease and further information is warranted.

## FUNDING

This work was funded by the *Instituto de Salud Carlos III* (PI18/00254) and cofunded by the European Regional Development Fund, through the CIBERCV (CB16/11/00502).

## AUTHORS' CONTRIBUTIONS

Conception and design of the study; patient recruitment and data collection: all authors. OCT measurements: J. Martínez-Solano and E. Gutiérrez-Ibañes. Presentation to the ethics committee: E. Gutiérrez-Ibañes and M. Martínez-Sellés. Article drafting: J. Martínez-Solano, C. Ortiz-Bautista, E. Gutiérrez-Ibañes and M. Martínez-Sellés. Statistical analysis: J. Martínez-Solano and E. Gutiérrez-Ibañes.

## CONFLICTS OF INTEREST

None declared.

## ACKNOWLEDGMENTS

We are grateful to Pablo Martínez-Legazpi and Javier Bermejo for their advice and assistance.

## APPENDIX. SUPPLEMENTARY DATA

Supplementary data associated with this article can be found in the online version, at <https://doi.org/10.1016/j.rec.2022.09.005>

## REFERENCES

- Ponikowski P, Anker SD, AlHabib KF, et al. Heart failure: preventing disease and death worldwide. *ESC Heart Fail.* 2014;1:4–25.
- Conrad N, Judge A, Tran J, et al. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. *Lancet.* 2018;391:572–580.
- Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH, et al. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2018;20:1505–1535.
- Maron BA, Kovacs G, Vaidya A, et al. Cardiopulmonary Hemodynamics in Pulmonary Hypertension and Heart Failure: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76:2671–2681.
- Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019;53:1801913.
- Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, et al. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. *J Heart Lung Transplant.* 2016;35:1–23.
- Fayyaz AU, Edwards WD, Maleszewski JJ, et al. Global Pulmonary Vascular Remodeling in Pulmonary Hypertension Associated With Heart Failure and Preserved or Reduced Ejection Fraction. *Circulation.* 2018;137:1796–1810.
- Tampakakis E, Shah SJ, Borlaug BA, et al. Pulmonary Effective Arterial Elastance as a Measure of Right Ventricular Afterload and Its Prognostic Value in Pulmonary Hypertension Due to Left Heart Disease. *Circ Heart Fail.* 2018;11:e004436.
- Tedford RJ, Beatty CA, Mathai SC, et al. Prognostic value of the pre-transplant diastolic pulmonary artery pressure-to-pulmonary capillary wedge pressure gradient in cardiac transplant recipients with pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant.* 2014;33:289–297.
- Vanderpool RR, Saul M, Nouraie M, Gladwin MT, Simon MA. Association Between Hemodynamic Markers of Pulmonary Hypertension and Outcomes in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JAMA Cardiol.* 2018;3:298–306.
- Vakil K, Duval S, Sharma A, et al. Impact of pre-transplant pulmonary hypertension on survival after heart transplantation: a UNOS registry analysis. *Int J Cardiol.* 2014;176:595–599.
- Foroutan F, Alba AC, Guyatt G, et al. Predictors of 1-year mortality in heart transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Heart.* 2018;104:151–160.
- Halpern SD, Taichman DB. Misclassification of pulmonary hypertension due to reliance on pulmonary capillary wedge pressure rather than left ventricular end-diastolic pressure. *Chest.* 2009;136:37–43.
- Jorge E, Baptista R, Calisto J, et al. Optical coherence tomography of the pulmonary arteries: A systematic review. *J Cardiol.* 2016;67:6–14.
- Hong C, Zhong N-S, Liu C-L, Zhang N-F, Li S-Y, Wang W. Optical coherence tomography in imaging of peripheral pulmonary arteries. *J Thorac Dis.* 2017;9:1937–1944.
- Sugimura K, Fukumoto Y, Satoh K, et al. Percutaneous Transluminal Pulmonary Angioplasty Markedly Improves Pulmonary Hemodynamics and Long-Term Prognosis in Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Circulation.* 2012;76:485–488.
- Dai Z, Fukumoto Y, Tatebe S, et al. OCT Imaging for the Management of Pulmonary Hypertension. *JACC: Cardiovasc Imaging.* 2014;7:843–845.
- Ortiz-Bautista C, Gutiérrez-Ibañes E, García-Cosío MD, et al. Rationale and design of the optical coherence tomography observation of pulmonary ultra-structural changes in heart failure (OCTOPUS-CHF) study. *Int J Cardiol.* 2020;299:296–300.
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16:233–270.
- Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019;53:1801913.
- Adler J, Gerhardt F, Wissmüller M, Adler C, Baldus S, Rosenkranz S. Pulmonary hypertension associated with left-sided heart failure. *Curr Opin Cardiol.* 2020;35:610–619.
- Yotti R, Bermejo J, Gutiérrez-Ibañes E, et al. Systemic Vascular Load in Calcific Degenerative Aortic Valve Stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65:423–433.
- Pérez Del Villar C, Martínez-Legazpi P, Mombiela T, et al. The natural matching of harmonic responses in the pulmonary circulation. *J Physiol (Lond).* 2019;597:3853–3865.
- Guazzi M, Ghio S, Adir Y. Pulmonary Hypertension in HFpEF and HFrEF: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76:1102–1111.
- Tampakakis E, Leary PJ, Selby VN, et al. The diastolic pulmonary gradient does not predict survival in patients with pulmonary hypertension due to left heart disease. *JACC Heart Fail.* 2015;3:9–16.
- Naeije R, Vachiery J-L, Yerly P, Vanderpool R. The transpulmonary pressure gradient for the diagnosis of pulmonary vascular disease. *Eur Respir J.* 2013;41:217–223.
- Caravita S, Dewachter C, Soranna D, et al. Haemodynamics to predict outcome in pulmonary hypertension due to left heart disease: a meta-analysis. *Eur Respir J.* 2018;51:1702427.
- Lindenfeld J, Zile MR, Desai AS, et al. Haemodynamic-guided management of heart failure (GUIDE-HF): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2021;398:991–1001.
- Fernández Al, Yotti R, González-Mansilla A, et al. The Biological Bases of Group 2 Pulmonary Hypertension. *Int J Mol Sci.* 2019;20:5884.
- Obokata M, Kane GC, Reddy YNV, et al. The neurohormonal basis of pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J.* 2019;40:3707–3717.
- Omote K, Sorimachi H, Obokata M, et al. Pulmonary vascular disease in pulmonary hypertension due to left heart disease: pathophysiologic implications. *Eur Heart J.* 2022;ehac184.
- Goodale F, Sanchez G, Friedlich AL, Scannell JG, Myers GS. Correlation of pulmonary arteriolar resistance with pulmonary vascular changes in patients with mitral stenosis before and after valvulotomy. *N Engl J Med.* 1955;252:979–983.
- Hunt JM, Bethea B, Liu X, et al. Pulmonary veins in the normal lung and pulmonary hypertension due to left heart disease. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2013;305:L725–L736.
- Tandon HD, Kasturi J. Pulmonary vascular changes associated with isolated mitral stenosis in India. *Br Heart J.* 1975;37:26–36.
- Chazova I, Robbins I, Loyd J, et al. Venous and arterial changes in pulmonary veno-occlusive disease, mitral stenosis and fibrosing mediastinitis. *Eur Respir J.* 2000;15:116–122.
- Delgado JF, Conde E, Sánchez V, et al. Pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension due to chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2005;7:1011–1016.
- Prati F, Regar E, Mintz GS, et al. Expert review document on methodology, terminology, and clinical applications of optical coherence tomography: physical principles, methodology of image acquisition, and clinical application for assessment of coronary arteries and atherosclerosis. *Eur Heart J.* 2010;31:401–415.
- Domingo E, Grignola JC, Aguilar R, et al. In vivo assessment of pulmonary arterial wall fibrosis by intravascular optical coherence tomography in pulmonary arterial hypertension: a new prognostic marker of adverse clinical follow-up. *Open Resp Med J.* 2013;7:26.
- Mizoguchi H, Ogawa A, Munemasa M, Mikouchi H, Ito H, Matsubara H. Refined balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv.* 2012;5:748–755.
- Jiang X, Peng F-H, Liu Q-Q, et al. Optical coherence tomography for hypertensive pulmonary vasculature. *Int J Cardiol.* 2016;222:494–498.
- Jorge E, Baptista R, Calisto J, et al. Pulmonary vascular remodeling in mitral valve disease: An optical coherence tomography study. *Int J Cardiol.* 2016;203:576–578.
- Krishnamurthy Y, Cooper LB, Parikh KS, et al. Pulmonary Hypertension in the Era of Mechanical Circulatory Support. *ASAIO J.* 2016;62:505–512d.
- Hahn RT, Waxman AB, Denti P, Delhaas T. Anatomic Relationship of the Complex Tricuspid Valve, Right Ventricle, and Pulmonary Vasculature: A Review. *JAMA Cardiol.* 2019;4:478–487.
- Todaro MC, Carej S, Zito C, Trifirò MP, Consolo G, Khandheria B. Echocardiographic evaluation of right ventricular-arterial coupling in pulmonary hypertension. *Am J Cardiovasc Dis.* 2020;10:272–283.
- Ghio S, Temporelli PL, Klersy C, et al. Prognostic relevance of a non-invasive evaluation of right ventricular function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2013;15:408–414.
- Wright SP, Groves L, Vishram-Nielsen JKK, et al. Elevated pulmonary arterial elastance and right ventricular uncoupling are associated with greater mortality in advanced heart failure. *J Heart Lung Transplant.* 2020;39:657–665.
- Schwaiger JP, Loder CD, Dobarro D, et al. Optical coherence tomography evaluation of pulmonary arterial vasculopathy in Systemic Sclerosis. *Scientific Reports.* 2017;7:43304.



Article

# Pulmonary Vascular Remodeling and Prognosis in Patients Evaluated for Heart Transplantation: Insights from the OCTOPUS-CHF Study

Jorge Martínez-Solano <sup>1,2</sup>, Enrique Gutiérrez-Ibañes <sup>1,2</sup>, Carlos Ortiz-Bautista <sup>1,2</sup> , María Dolores García-Cosío <sup>2,3</sup> , Fernando Sarnago-Cebada <sup>2,3</sup>, Beatriz Díaz-Molina <sup>2,4</sup> , Isaac Pascual <sup>2,4</sup> , Juan Francisco Oteo-Domínguez <sup>2,5</sup> , Manuel Gómez-Bueno <sup>2,5</sup>, Ramón Calviño-Santos <sup>2,6</sup>, María G. Crespo-Leiro <sup>2,6</sup>, Joan Antoni Gómez-Hospital <sup>2,7</sup>, Carles Díez-López <sup>2,7</sup> , Juan García-Lara <sup>2,8</sup>, Iris P. Garrido-Bravo <sup>2,8</sup>, Luis de la Fuente-Galán <sup>2,9</sup> , Javier López-Díaz <sup>2,9</sup>, Sonia Mirabet-Pérez <sup>2,10</sup> and Manuel Martínez-Sellés <sup>1,2,11,\*</sup>

- <sup>1</sup> Servicio de Cardiología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IISGM), 28007 Madrid, Spain
- <sup>2</sup> Centro de Investigación en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Instituto de Salud Carlos III, 28026 Madrid, Spain
- <sup>3</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Instituto de Investigación Sanitaria Hospital 12 de Octubre (IMAS12), 28041 Madrid, Spain
- <sup>4</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Central de Asturias, 33011 Oviedo, Spain
- <sup>5</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, 28222 Madrid, Spain
- <sup>6</sup> Servicio de Cardiología, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, 15006 A Coruña, Spain
- <sup>7</sup> Servei de Cardiologia, Hospital Universitari de Bellvitge, 08907 Barcelona, Spain
- <sup>8</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, 30120 Murcia, Spain
- <sup>9</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, 47003 Valladolid, Spain
- <sup>10</sup> Servei de Cardiologia, Hospital Universitario de la Santa Creu i Sant Pau, 08025 Barcelona, Spain
- <sup>11</sup> Facultad de Ciencias Biomédicas y de la Salud, Universidad Europea, 28670 Madrid, Spain
- \* Correspondence: mmselles@secardiologia.es



**Citation:** Martínez-Solano, J.; Gutiérrez-Ibañes, E.; Ortiz-Bautista, C.; García-Cosío, M.D.; Sarnago-Cebada, F.; Díaz-Molina, B.; Pascual, I.; Oteo-Domínguez, J.F.; Gómez-Bueno, M.; Calviño-Santos, R.; et al. Pulmonary Vascular Remodeling and Prognosis in Patients Evaluated for Heart Transplantation: Insights from the OCTOPUS-CHF Study. *J. Cardiovasc. Dev. Dis.* **2022**, *9*, 439. <https://doi.org/10.3390/jcdd9120439>

Academic Editor: Stephen Clark

Received: 29 October 2022

Accepted: 29 November 2022

Published: 6 December 2022

**Publisher's Note:** MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



**Copyright:** © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

**Abstract:** Objective: In patients with advanced heart failure, the intravascular optical coherence tomography (OCT) of subsegmental pulmonary artery measurements is correlated with right heart catheterization parameters. Our aim was to study the prognostic value of pulmonary OCT, right heart catheterization data, and the echocardiographic estimation of pulmonary pressure in patients studied for elective heart transplants. Methods: This research is an observational, prospective, multicenter study involving 90 adults with a one-year follow-up. Results: A total of 10 patients (11.1%) died due to worsening heart failure before heart transplantation, 50 underwent a heart transplant (55.6%), and 9 died in the first year after the transplant. The patients with and without events (mortality or heart failure-induced hospitalization) had similar data regarding echocardiography, right heart catheterization, and pulmonary OCT (with a median estimated pulmonary artery systolic pressure of 42.0 mmHg, interquartile range (IQR) of 30.3–50.0 vs. 47.0 mmHg, IQR 34.6–59.5 and  $p = 0.79$ , median pulmonary vascular resistance of 2.2 Wood units, IQR 1.3–3.7 vs. 2.0 Wood units, IQR 1.4–3.2 and  $p = 0.99$ , and a median pulmonary artery wall thickness of  $0.2 \pm 0.5$  mm vs.  $0.2 \pm 0.6$  mm and  $p = 0.87$ ). Conclusion: Pulmonary vascular remodeling (evaluated with echocardiography, right heart catheterization, and pulmonary OCT) was not associated with prognosis in a selected sample of adults evaluated for elective heart transplants. Pulmonary OCT is safe and feasible for the evaluation of these patients.

**Keywords:** pulmonary hypertension; pulmonary vascular remodeling; advanced heart failure; optical coherence tomography; intravascular imaging; right heart catheterization; heart transplant

## 1. Introduction

Pulmonary hypertension secondary to left-heart disease (PH-LHD) is highly prevalent and associated with an increased disease burden and poor outcomes [1–3]. The subset of patients with advanced heart failure (HF) comprises an estimated 5–10% of the overall HF population [4,5]. For these patients, a heart transplant (HT) is the treatment of choice in the absence of severe PH-LHD unresponsive to pharmacological intervention or other contraindications. A thorough characterization of pulmonary hypertension (PH) is crucial in the evaluation for HT candidacy [6]. Pulmonary vascular-remodeling estimation through right heart catheterization is still the gold standard but it entails interpretation variability, several technical drawbacks, and high load-dependency [7]. Furthermore, different studies in patients undergoing HT questioned its true association with the outcomes in this setting [8,9].

Optical coherence tomography (OCT) was first used in the field of retinal pathology but is now widely used in the diagnosis and treatment of coronary artery disease. OCT is based on a near-infrared light source with a resolution of 10–20  $\mu\text{m}$ , which is particularly useful for tissue characterization [10,11]. Recently, OCT has emerged as a diagnostic tool in different subtypes of PH [12]. Pulmonary artery OCT showed no clear distinction between intima and media layers in previous studies, which described the vessel wall as a homogeneous, single-layered, and signal-rich structure [12]. The thickening of the wall by a structure with high reflectivity and low attenuation corresponds to fibrosis in pathological studies [13]. Previous studies in PH-LHD found a correlation between hemodynamics and OCT measurements of wall thickness (WT) [14,15], but data are lacking regarding its prognostic value in this subset of patients.

Our aim was to assess the prognostic value of pulmonary vascular remodeling in HF patients evaluated for an elective HT.

## 2. Materials and Methods

### 2.1. Study Design

Our data come from the Optical Coherence Tomography Observation of Pulmonary Ultra-Structural Changes in Heart Failure (OCTOPUS-CHF) study. The design of this study has already been published [16]. Briefly, 90 adults with advanced HF evaluated for HT were included, and pulmonary vascular remodeling was assessed with transthoracic echocardiography, right heart catheterization, and OCT of a subsegmental pulmonary artery. OCT was performed in the right-lower or the right-middle lobe (with a luminal diameter < 5 mm and minimal length of 50 mm). We excluded patients under mechanical circulatory support, with decompensated HF, shock, or those awaiting urgent HT. Significant comorbidities, such as chronic kidney disease, cancer, chronic obstructive pulmonary disease, or the presence of PH forms other than PH-LHD, were ruled out before inclusion. WT of 0.25 mm was set as the cutoff value for pulmonary vascular remodeling [15]. The primary endpoint included mortality and HF admission before and after HT.

### 2.2. Statistical Analysis

The normality of the continuous variables was studied via the Shapiro–Wilk test. Normally distributed variables are presented as mean  $\pm$  standard deviation, and non-normal variables as median (interquartile range). Categorical variables are shown as absolute values and percentages. Student's *t* test was used to compare normally distributed variables, Kruskal–Wallis test was employed for non-normal ones, and Chi-square test was used for categorical variables. All analyses were performed with R version 4.0.2 (R Core Team, Vienna, Austria) and SPSS 25.0 software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

### 2.3. Ethical Aspects

The study followed the Declaration of Helsinki. The protocol was approved by the Ethics Committee of each participating center. All patients provided written informed consent.

### 3. Results

There were no serious immediate or long-term complications secondary to the procedure. Echocardiographic evaluations were carried out in 78 patients.

The one-year follow-up outcomes are depicted in Table 1. The median age was 57.5 years with men accounting for 78.9% of the sample. A total of 19 patients died (21.1%), of which 10 patients (11.1%) died due to worsening HF before the HT. Fifty patients underwent a HT (55.6%), and nine died within the first year (six from severe primary graft failure, one from acute graft rejection, one from complicated respiratory failure secondary to coronavirus infection, and one from a hemorrhagic stroke).

**Table 1.** Baseline characteristics and events during follow-up.

	N = 90
Age (years)	57.5 [48.8–63.3]
Male sex	71 (78.9%)
HT	50 (55.6%)
HF readmission before HT	46 (51.1%)
Death before HT	10 (11.1%)
Primary graft failure	22 (24.4%)
ECMO implantation after HT	9 (10.0%)
Acute kidney injury after HT requiring RRT	9 (10.0%)
HF admission after HT	5 (5.6%)
Death after HT	9 (10.0%)

ECMO: extracorporeal membrane oxygenator. HF: heart failure. HT: heart transplant. RRT: renal replacement therapy.

The PH data from echocardiography, right heart catheterization, and OCT were similar between the patients that met the primary endpoint (death or HF admission) and those who did not (median estimated pulmonary artery systolic pressure of 42.0 mmHg, interquartile range (IQR) of 30.3–50.0 vs. 47.0 mmHg, IQR of 34.6–59.5 with  $p = 0.79$ , median pulmonary vascular resistance of 2.2 Wood units, IQR of 1.3–3.7 vs. 2.0 Wood units, IQR of 1.4–3.2 with  $p = 0.99$ , and median pulmonary artery wall thickness  $0.2 \pm 0.5$  mm vs.  $0.2 \pm 0.6$  mm with  $p = 0.87$ ). The primary endpoint was associated with male sex, an INTERagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support (INTERMACS) status of 3–4, atrial fibrillation, and significant mitral regurgitation (Table 2), but only INTERMACS predicted the primary endpoint in the multivariate analysis (Table 3). Pulmonary vascular remodeling was not associated with outcomes in either the global population (Table 2 and Figure 1) or in the HT recipients (Table 4 and Figure 2).

**Table 2.** Clinical, echocardiographic, hemodynamic, and pulmonary OCT characteristics according to the development of events in the follow-up.

	Death or HF Admission	Alive without HF Admission	<i>p</i>
N	36	54	
Age	56.0 [44.3–61.0]	58.5 [50.5–65.3]	0.33
Male sex	24 (66.7%)	47 (87.0%)	0.02
Weight (kg)	77.0 [70.5–96.5]	79.0 [67.0–90.0]	0.40
Height (cm)	170.0 [160.0–179.0]	169.0 [166.0–175.0]	0.82

**Table 2.** Cont.

	Death or HF Admission	Alive without HF Admission	<i>p</i>
Underlying disease:			
Non-ischemic dilated cardiomyopathy	14 (38.9%)	19 (35.2%)	0.72
Ischemic heart disease	11 (30.6%)	19 (35.2%)	0.65
Valvular heart disease	0 (0.0%)	4 (7.4%)	0.09
Hypertrophic cardiomyopathy	7 (19.4%)	5 (9.3%)	0.16
Others	4 (11.1%)	7 (12.9%)	0.49
Heart failure drugs:			
Mineralocorticoid receptor antagonists	28 (77.8%)	41 (75.9%)	0.84
Beta-blockers	30 (83.3%)	37 (68.5%)	0.11
Angiotensin receptor blocker	5 (13.9%)	4 (7.4%)	0.32
Angiotensin-converting enzyme inhibitors	6 (16.7%)	6 (11.1%)	0.45
Sacubitril–Valsartan	19 (52.8%)	29 (53.7%)	0.93
NYHA class III–IV	28 (77.8%)	47 (87.0%)	0.25
INTERMACS status 3–4	10 (27.8%)	40 (74.1%)	0.001
Atrial fibrillation	13 (36.1%)	35 (64.8%)	0.007
Echocardiographic measurements:			
LVEF (%)	28.0 [20.0–35.0]	25.0 [18.0–32.0]	0.16
End-diastolic RV basal diameter	38.0 [33.0–45.5]	42.0 [37.0–47.0]	0.08
TAPSE (mm)	16.0 [12.0–18.8]	15.0 [13.0–18.0]	0.50
RV FAC (%)	35.0 [28.0–43.0]	33.0 [25.0–40.0]	0.51
PAAT (ms)	92.0 [62.8–119.5]	87.0 [70.0–98.5]	0.79
Significant mitral regurgitation	8 (22.2%)	25 (46.3%)	0.02
Significant tricuspid regurgitation	2 (5.6%)	7 (12.9%)	0.25
Non-invasively estimated sPAP (mmHg)	42.0 [30.3–50.0]	47.0 [34.6–59.5]	0.79
RHC measurements:			
mPAP (mmHg)	25.5 [17.8–38.1]	27.3 [19.6–31.2]	0.67
PWP (mmHg)	18.0 [12.0–24.0]	18.5 [13.0–25.0]	0.80
TPG	8.3 [5.1–12.4]	9.0 [5.7–11.7]	0.67
CO (L/min)	4.1 [3.6–4.6]	4.1 [3.4–4.6]	0.76
PVR (WU)	2.2 [1.3–3.7]	2.0 [1.4–3.2]	0.99
Pulmonary arterial compliance (mL/mmHg)	2.59 [1.70–3.94]	2.53 [1.65–3.49]	0.74
OCT measurements:			
Wall thickness (mm)	0.2 ± 0.5	0.2 ± 0.6	0.87
Wall thickness area (mm <sup>2</sup> )	2.4 ± 0.7	2.4 ± 0.9	0.81
Wall thickness index (%)	12.6 ± 2.8	12.6 ± 2.6	0.96
Wall thickness area index (%)	20.9 ± 3.8	20.9 ± 3.6	0.98

Values are shown as mean ± standard deviation for parametric continuous variables and median (interquartile range) for nonparametric ones. CO, cardiac output; INTERMACS, Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support; FAC, fractional area change; HF, heart failure; LVEF, left ventricle ejection fraction; mPAP: medium pulmonary artery pressure; NYHA, New York Heart Association; OCT, optical coherence tomography; PAAT, pulmonary artery acceleration time; PWP, pulmonary wedge pressure; PVR, pulmonary vascular resistance; RV, right ventricle; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion; TPG, transpulmonary gradient.

**Table 3.** Multivariate logistic regression analysis of primary endpoint predictors.

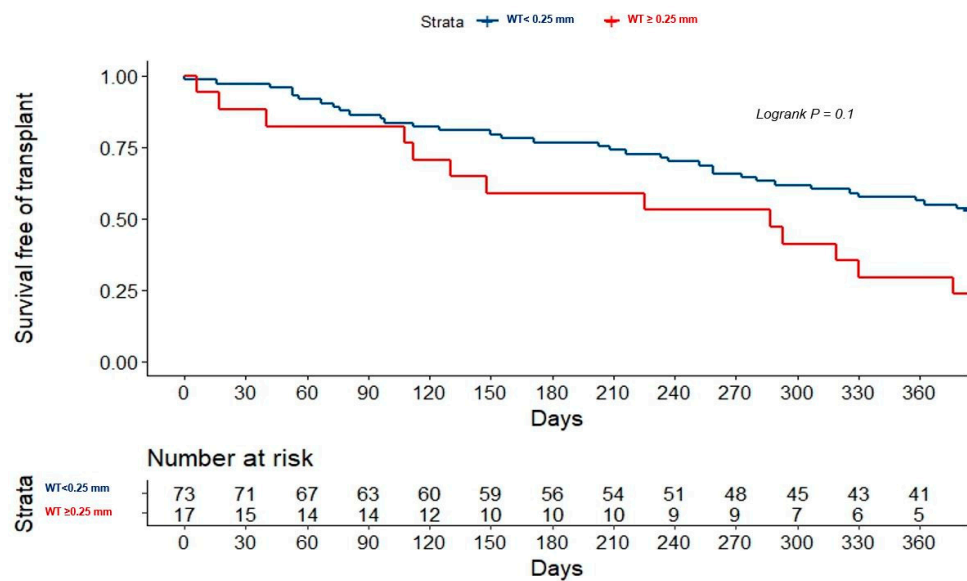
	OR (95% CI)	<i>p</i>
Age	1.00 (0.96–1.05)	0.83
Sex	2.91 (0.87–9.74)	0.08
INTERMACS status 3–4	5.54 (1.97–15.56)	0.01
Atrial fibrillation	2.49 (0.90–6.87)	0.08
Significant mitral regurgitation	2.09 (0.68–6.47)	0.20

CI, confidence interval; INTERMACS, Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support; OR, Odds Ratio.

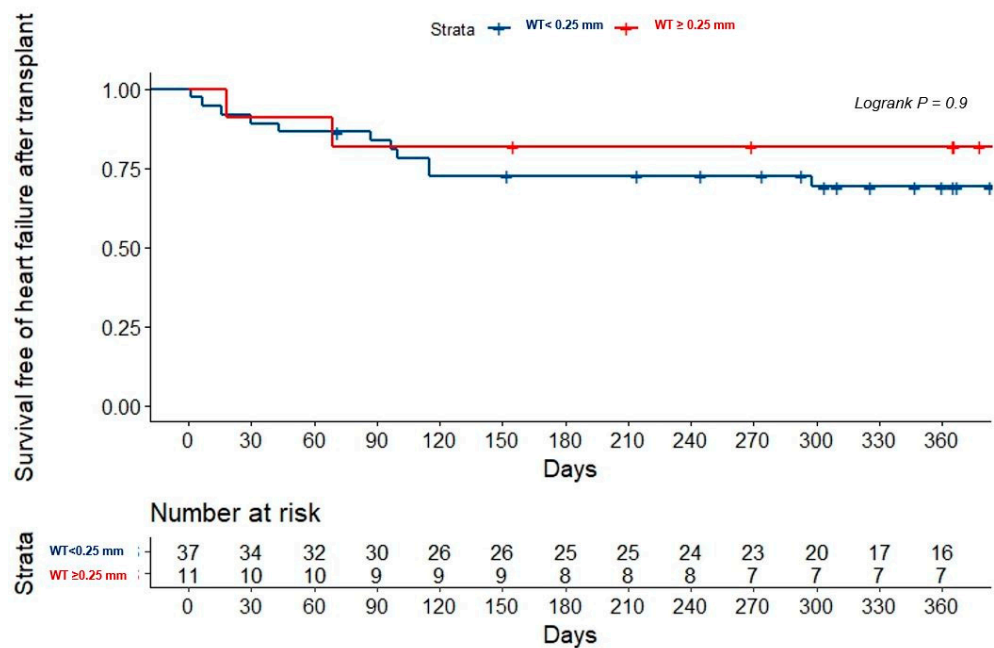
**Table 4.** Results of the patients that underwent heart transplantation to pulmonary artery wall thickness (WT).

	WT < 0.25 mm	WT ≥ 0.25 mm	<i>p</i>
N	38	11	
Age	56.0 [48.8–64.0]	55.0 [43.0–59.0]	0.76
Male sex	29 (76.3%)	9 (81.8%)	0.61
Weight (kg)	76.0 [66.0–87.0]	75.0 [64.0–100.0]	0.99
Height (cm)	168.0 [159.0–173.0]	171.0 [166.0–175.0]	0.10
NYHA class III–IV	34 (89.5%)	10 (90.9%)	0.98
INTERMACS status 3–4	29 (76.3%)	4 (36.4%)	0.01
Echocardiographic measurements:			
LVEF (%)	25.0 [19.8–34.3]	28.0 [17.0–53.0]	0.82
End-diastolic RV basal diameter	40.0 [31.5–45.3]	40.5 [35.3–45.3]	0.99
TAPSE (mm)	15.0 [12.0–17.8]	14.0 [12.8–17.3]	0.74
RV FAC (%)	33.0 [27.0–43.0]	29.0 [27.3–39.0]	0.78
PAAT (ms)	90.0 [71.5–97.5]	75.0 [64.3–117.5]	0.64
Severe mitral regurgitation	15 (39.5%)	4 (36.4%)	0.90
Severe tricuspid regurgitation	3 (7.9%)	1 (9.1%)	0.93
Non-invasively estimated sPAP (mmHg)	46.5 [31.0–57.0]	50.0 [37.0–65.0]	0.94
RHC measurements:			
RA (mmHg)	6.5 [4.0–10.3]	9.0 [5.5–14.0]	0.47
sPAP (mmHg)	37.0 [30.8–52.5]	46.0 [40.0–72.0]	0.15
mPAP (mmHg)	24.5 [18.5–33.5]	35.3 [26.7–44.0]	0.15
dPAP (mmHg)	19.0 [11.8–24.0]	28.0 [20.0–30.0]	0.28
PWP (mmHg)	18.0 [11.8–24.0]	28.0 [16.0–30.0]	0.28
TPG	7.7 [5.3–10.8]	11.0 [6.3–13.7]	0.11
CO (L/min)	4.1 [3.5–4.6]	3.9 [3.4–4.5]	0.54
PVR (WU)	1.9 [1.4–2.6]	3.1 [1.8–3.4]	0.45
Pulmonary arterial compliance (mL/mmHg)	2.9 [1.7–3.5]	1.7 [1.2–3.8]	0.32
Isolated RV failure after HT	8 (21.1%)	1 (9.1%)	0.37
Severe primary graft failure	7 (18.4%)	2 (18.2%)	0.96
Acute kidney injury after HT requiring RRT	6 (15.8%)	3 (27.3%)	0.41
Ischemic time	222.5 [153.8–260.0]	222.0 [120.0–241.0]	0.32
Length of stay in ICU (days)	8.0 [6.0–18.0]	6.0 [5.0–12.0]	0.92
HF admission after HT	3 (7.9%)	2 (18.2%)	0.30
Death after HT	8 (21.1%)	1 (9.1%)	0.38

Values are shown as mean ± standard deviation for parametric continuous variables and median (interquartile range) for nonparametric ones. CO, cardiac output; HF, heart failure; HT, heart transplant; ICU, intensive care unit; INTERMACS, Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support; FAC, fractional area change; LVEF, left ventricle ejection fraction; NYHA, New York Heart Association; OCT, optical coherence tomography; PAAT, pulmonary artery acceleration time; s/m/dPAP, systolic/medium/diastolic pulmonary artery pressure; PWP, pulmonary wedge pressure; PVR, pulmonary vascular resistance; RA, right atrium; RRT, renal replacement therapy; RV, right ventricle; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion; TPG, transpulmonary gradient.



**Figure 1.** Kaplan–Meier curves for death or heart transplantation according to pulmonary OCT results. OCT: optical coherence tomography, WT: wall thickness.



**Figure 2.** Kaplan–Meier curves for death or heart failure admission after heart transplantation regarding pulmonary OCT results. OCT: optical coherence tomography, WT: wall thickness.

#### 4. Discussion

In the present multicenter, observational study, we sought to evaluate the prognostic role of the in vivo assessment of pulmonary vascular remodeling with different techniques—including pulmonary OCT—in advanced HF patients referred for an elective HT. The use of pulmonary OCT was feasible and safe for these patients, with no severe complications during the procedure and after a one-year follow-up. Our main finding is that there were no significant differences in the pulmonary vascular remodeling measurements (evaluated with OCT, right heart catheterization, and echocardiography) between the patients who met the primary endpoint (HF admission and mortality) and those who did not.

Across the spectrum of HF, more than 50% of the cases present with secondary PH; this value is virtually 100% in the case of end-stage disease [1,4]. Once established, PH plays an independent and central role, even when the underlying condition has been corrected [17,18], leading to more severe symptoms, poorer exercise tolerance, and higher mortality [2,3]. Despite the enormous prognostic relevance of PH-LHD, the biological and physiological bases remain poorly understood and come from the field of primary PH. Currently, specific pathways through which to target are lacking, so there is an unmet need for the deeper comprehensive profiling of PH-LHD [1].

Right heart catheterization is still the cornerstone for a PH assessment. However, a knowledge gap around its interpretation has been reported [1]. This procedure entails technical challenges and waveform analysis variability [7]. Moreover, it assumes indirect estimations of pulmonary vascular remodeling given its steady-flow view and load dependency [1,19–21]. Despite these limitations, hemodynamic data—such as pulmonary artery pressure, transpulmonary gradient, and, especially, pulmonary vascular resistance—have demonstrated their prognostic utility in non-selected HF patients [22–25]. Nonetheless, conflicting results have been published, since these measurements are highly dependent on pulmonary wedge pressure [26,27] and have failed to prove their suitability to guide HF therapy [28]. Interestingly, a post-mortem study in HT recipients found that pulmonary arteries were thicker than expected based on the pretransplant right heart catheterization results [29]. Furthermore, there is uncertainty regarding the appropriate cutoff values and their significance in the decision-making process regarding a specific patient with advanced HF [30]. Therefore, there is a growing need to find alternative methods for a more accurate evaluation of pulmonary vascular remodeling [19,21,30,31].

The morphological study of PH used to be achievable only through a pulmonary biopsy or necropsy; however, this changed with the recent rise of intravascular imaging techniques. Previous pulmonary OCT studies [12] reported associations with hemodynamic parameters in primary PH [32,33], chronic thromboembolic PH [34], and PH-LHD [14,15]. A study of primary PH found correlations between the WT area measured by OCT and hemodynamic parameters, pulmonary artery-related histology findings from the explanted lungs, and outcomes [13]. However, to the best of our knowledge, this is the first study to provide prognostic information on pulmonary OCT assessment among HF patients.

Retrospective studies on pulmonary hemodynamics of patients undergoing HT have generated concern about the risk of right ventricular failure and mortality among those patients with higher pulmonary vascular resistance and transpulmonary gradient [35–39]. In consequence, the suitability for an HT requires low pulmonary vascular resistance in compliance with those studies and international societies' recommendations [6]. Recent studies found poor survival in non-selected adults with PH and a pulmonary resistance value over 2.2 Wood units [25]. Indeed, we found a statistically non-significant tendency to possess thicker wall vessels among those patients with higher mortality or requiring an HT (Figure 1). However, our results are not necessarily unexpected since most HT candidates display normal or slightly increased pulmonary vascular resistance. In fact, not only did the pulmonary OCT fail to prove its prognosis value, but so too did the echocardiographic and hemodynamic data. A recent meta-analysis found no association of PH with one-year mortality in a large sample of HT recipients [8]. In addition, a retrospective review of the United States organ transplantation database demonstrated a similar HT survival between patients with pretransplant pulmonary vascular resistance > 3 Wood units and transpulmonary gradient > 12 mmHg and in those with >5 Wood units and >15 mmHg [9]. Currently, it is widely accepted that pulmonary vascular resistance promptly decreases after the unloading of the left ventricle [40] or an HT [41]. The reverse remodeling of pulmonary vascular changes may explain why survival, at least beyond the first year of an HT, is not affected by pretransplant PH [41–43]. Our findings are in line with published evidence since pulmonary vascular remodeling assessed by OCT did not predict death or HF admission after an HT (Figure 2).

However, this study has some limitations. Our small sample led to a low event rate and hampered the statistical power with which to show differences between subgroups. In addition, though pulmonary vascular remodeling is known to be more pronounced in the venous bed [44,45], the morphological evaluation of this side involves a higher risk of complications and has not been described yet. In addition, pulmonary OCT before and after an HT in the same patient was not performed but it could have shown the reverse remodeling process. Finally, all our patients had a clinical indication for right heart catheterization before an elective HT. This selection bias explains the absence of severe PH-LHD in our sample. Therefore, the clinical utility of pulmonary OCT cannot be ruled out after these results. Instead, pulmonary OCT's safety and feasibility together with its proven correlation with hemodynamic data [12,15] may spark further investigations.

## 5. Conclusions

Pulmonary vascular remodeling evaluated with echocardiography, right heart catheterization, and pulmonary OCT were not associated with prognosis in this selected sample of adults evaluated for an HT. The clinical utility of OCT cannot be ruled out given the small size, absence of significant PH, and low event rate in this sample.

**Author Contributions:** Conceptualization: all authors. Investigation: all authors. OCT measurements: J.M.-S. and E.G.-I. Presentation to the ethics committee: E.G.-I. and M.M.-S. Writing of the article: J.M.-S., C.O.-B., E.G.-I. and M.M.-S. Statistical analysis: J.M.-S. and E.G.-I. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This work was funded by the Instituto de Salud Carlos III (PI18/00254) and cofounded by the European Regional Development Fund (CB16/11/00502).

**Institutional Review Board Statement:** The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by the Ethics Committee of INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN BIOSANITARIA GREGORIO MARAÑÓN. Approval Code: OCTOPUS-CHF. Approval Date: 25 February 2019.

**Informed Consent Statement:** Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

## References

1. Maron, B.A.; Kovacs, G.; Vaidya, A.; Bhatt, D.L.; Nishimura, R.A.; Mak, S.; Guazzi, M.; Tedford, R.J. Cardiopulmonary Hemodynamics in Pulmonary Hypertension and Heart Failure: JACC Review Topic of the Week. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2020**, *76*, 2671–2681. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Grigioni, F.; Potena, L.; Galiè, N.; Fallani, F.; Bigliardi, M.; Coccolo, F.; Magnani, G.; Manes, A.; Barbieri, A.; Fucili, A.; et al. Prognostic implications of serial assessments of pulmonary hypertension in severe chronic heart failure. *J. Heart Lung Transplant.* **2006**, *25*, 10. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Ghio, S.; Gavazzi, A.; Campana, C.; Inserra, C.; Klersy, C.; Sebastiani, R.; Arbustini, E.; Recusani, F.; Tavazzi, L. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2001**, *37*, 183–188. [[CrossRef](#)]
4. Crespo-Leiro, M.G.; Metra, M.; Lund, L.H.; Milicic, D.; Costanzo, M.R.; Filippatos, G.; Gustafsson, F.; Tsui, S.; Barge-Caballero, E.; De Jonge, N.; et al. Advanced heart failure: A position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur. J. Heart Fail.* **2018**, *20*, 1505–1535. [[CrossRef](#)]
5. Chaudhry, S.-P.; Stewart, G.C. Advanced Heart Failure: Prevalence, Natural History, and Prognosis. *Heart Fail. Clin.* **2016**, *12*, 323–333. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Mehra, M.R.; Canter, C.E.; Hannan, M.M.; Semigran, M.J.; Uber, P.A.; Baran, D.A.; Danziger-Isakov, L.; Kirklin, J.K.; Kirk, R.; Kushwaha, S.S.; et al. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. *J. Heart Lung Transplant.* **2016**, *35*, 1–23. [[CrossRef](#)]
7. Nishimura, R.A.; Carabello, B.A. Hemodynamics in the cardiac catheterization laboratory of the 21st century. *Circulation* **2012**, *125*, 2138–2150. [[CrossRef](#)]
8. Foroutan, F.; Alba, A.C.; Guyatt, G.; Duero-Posada, J.; Ng Fat Hing, N.; Arseneau, E.; Meade, M.; Hanna, S.; Badiwala, M.; Ross, H. Predictors of 1-year mortality in heart transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. *Heart* **2018**, *104*, 151–160. [[CrossRef](#)]

9. Tedford, R.J.; Beaty, C.A.; Mathai, S.C.; Kolb, T.M.; Damico, R.; Hassoun, P.M.; Leary, P.J.; Kass, D.A.; Shah, A.S. Prognostic value of the pre-transplant diastolic pulmonary artery pressure-to-pulmonary capillary wedge pressure gradient in cardiac transplant recipients with pulmonary hypertension. *J. Heart Lung Transplant.* **2014**, *33*, 289–297. [[CrossRef](#)]
10. Huang, D.; Swanson, E.A.; Lin, C.P.; Schuman, J.S.; Stinson, W.G.; Chang, W.; Hee, M.R.; Flotte, T.; Gregory, K.; Puliafito, C.A.; et al. Optical coherence tomography. *Science* **1991**, *254*, 1178–1181. [[CrossRef](#)]
11. Prati, F.; Regar, E.; Mintz, G.S.; Arbustini, E.; Di Mario, C.; Jang, I.K.; Akasaka, T.; Costa, M.; Guagliumi, G.; Grube, E.; et al. Expert review document on methodology, terminology, and clinical applications of optical coherence tomography: Physical principles, methodology of image acquisition, and clinical application for assessment of coronary arteries and atherosclerosis. *Eur. Heart J.* **2010**, *31*, 401–415. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Jorge, E.; Baptista, R.; Calisto, J.; Faria, H.; Monteiro, P.; Pan, M.; Pêgo, M. Optical coherence tomography of the pulmonary arteries: A systematic review. *J. Cardiol.* **2016**, *67*, 1. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Domingo, E.; Grignola, J.C.; Aguilar, R.; Montero, M.A.; Arredondo, C.; Vázquez, M.; López-Messeguer, M.; Bravo, C.; Bouteldja, N.; Hidalgo, C.; et al. In vivo assessment of pulmonary arterial wall fibrosis by intravascular optical coherence tomography in pulmonary arterial hypertension: A new prognostic marker of adverse clinical follow-up. *Open Respir. Med. J.* **2013**, *7*, 26. [[CrossRef](#)]
14. Jorge, E.; Baptista, R.; Calisto, J.; Faria, H.; Silva, C.; Monteiro, P.; Pan, M.; Pêgo, M. Pulmonary vascular remodeling in mitral valve disease: An optical coherence tomography study. *Int. J. Cardiol.* **2016**, *203*, 576–578. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Martínez-Solano, J.; Ortiz-Bautista, C.; Gutiérrez-Ibañes, E.; García-Cosío, M.D.; Sarnago-Cebada, F.; Díaz-Molina, B.; Pascual, I.; Gómez-Bueno, M.; Calviño-Santos, R.; Gómez-Hospital, J.A.; et al. Optical coherence tomography assessment of pulmonary vascular remodeling in advanced heart failure. The OCTOPUS-CHF study. *Rev. Esp. Cardiol. Engl. Ed.* **2022**, *in press*. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Ortiz-Bautista, C.; Gutiérrez-Ibañes, E.; García-Cosío, M.D.; Calviño-Santos, R.; Gómez-Bueno, M.; Mirabet-Pérez, S.; Gómez-Hospital, J.A.; Lambert-Rodríguez, J.L.; Garrido-Bravo, I.P.; De la Fuente-Galán, L.; et al. Rationale and design of the optical coherence tomography observation of pulmonary ultra-structural changes in heart failure (OCTOPUS-CHF) study. *Int. J. Cardiol.* **2020**, *299*, 296–300. [[CrossRef](#)]
17. Bermejo, J.; Yotti, R.; García-Orta, R.; Sánchez-Fernández, P.L.; Castaño, M.; Segovia-Cubero, J.; Escribano-Subías, P.; San Román, J.A.; Borrás, X.; Alonso-Gómez, A.; et al. Sildenafil for improving outcomes in patients with corrected valvular heart disease and persistent pulmonary hypertension: A multicenter, double-blind, randomized clinical trial. *Eur. Heart J.* **2017**, *39*, 1255–1264. [[CrossRef](#)]
18. Bermejo, J.; González-Mansilla, A.; Mombiela, T.; Fernández, A.I.; Martínez-Legazpi, P.; Yotti, R.; García-Orta, R.; Sánchez-Fernández, P.L.; Castaño, M.; Segovia-Cubero, J.; et al. Persistent Pulmonary Hypertension in Corrected Valvular Heart Disease: Hemodynamic Insights and Long-Term Survival. *J. Am. Heart Assoc.* **2021**, *10*, e019949. [[CrossRef](#)]
19. del Villar, C.P.; Martínez-Legazpi, P.; Mombiela, T.; Chazo, C.; Desco, M.; Rodríguez-Pérez, D.; Benito, Y.; Barrio, A.; Gutiérrez-Ibañes, E.; Del Álamo, J.C.; et al. The natural matching of harmonic responses in the pulmonary circulation. *J. Physiol.* **2019**, *597*, 3853–3865. [[CrossRef](#)]
20. Yotti, R.; Bermejo, J.; Gutiérrez-Ibañes, E.; Pérez del Villar, C.; Mombiela, T.; Elizaga, J.; Benito, Y.; González-Mansilla, A.; Barrio, A.; Rodríguez-Pérez, D.; et al. Systemic Vascular Load in Calcific Degenerative Aortic Valve Stenosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2015**, *65*, 5. [[CrossRef](#)]
21. Guazzi, M.; Ghio, S.; Adir, Y. Pulmonary Hypertension in HFpEF and HFrEF: JACC Review Topic of the Week. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2020**, *76*, 1102–1111. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Lam, C.S.P.; Roger, V.L.; Rodeheffer, R.J.; Borlaug, B.A.; Enders, F.T.; Redfield, M.M. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: A community-based study. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2009**, *53*, 1119–1126. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Vanderpool, R.R.; Saul, M.; Nouraie, M.; Gladwin, M.T.; Simon, M.A. Association Between Hemodynamic Markers of Pulmonary Hypertension and Outcomes in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JAMA Cardiol.* **2018**, *3*, 298–306. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Caravita, S.; Dewachter, C.; Soranna, D.; D’Araujo, S.C.; Khaldi, A.; Zambon, A.; Parati, G.; Bondue, A.; Vachiéry, J.L. Haemodynamics to predict outcome in pulmonary hypertension due to left heart disease: A meta-analysis. *Eur. Respir. J.* **2018**, *51*, 1702427. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Maron, B.A.; Brittain, E.L.; Hess, E.; Waldo, S.W.; Barón, A.E.; Huang, S.; Goldstein, R.H.; Assad, T.; Wertheim, B.M.; Alba, G.A.; et al. Pulmonary vascular resistance and clinical outcomes in patients with pulmonary hypertension: A retrospective cohort study. *Lancet Respir. Med.* **2020**, *8*, 873–884. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Tampakakis, E.; Leary, P.J.; Selby, V.N.; De Marco, T.; Cappola, T.P.; Felker, G.M.; Russell, S.D.; Kasper, E.K.; Tedford, R.J. The diastolic pulmonary gradient does not predict survival in patients with pulmonary hypertension due to left heart disease. *JACC Heart Fail.* **2015**, *3*, 9–16. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Naeije, R.; Vachiery, J.-L.; Yerly, P.; Vanderpool, R. The transpulmonary pressure gradient for the diagnosis of pulmonary vascular disease. *Eur. Respir. J.* **2013**, *41*, 217–223. [[CrossRef](#)]
28. Lindenfeld, J.; Zile, M.R.; Desai, A.S.; Bhatt, K.; Ducharme, A.; Horstmanshof, D.; Krim, S.R.; Maisel, A.; Mehra, M.R.; Paul, S.; et al. Haemodynamic-guided management of heart failure (GUIDE-HF): A randomised controlled trial. *Lancet* **2021**, *398*, 991–1001. [[CrossRef](#)]

29. Delgado, J.F.; Conde, E.; Sánchez, V.; López-Ríos, F.; Gómez-Sánchez, M.A.; Escribano, P.; Sotelo, T.; Gómez de la Cámara, A.; Cortina, J.; de la Calzada, C.S. Pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension due to chronic heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* **2005**, *7*, 6. [[CrossRef](#)]
30. Tampakakis, E.; Shah, S.J.; Borlaug, B.A.; Leary, P.J.; Patel, H.H.; Miller, W.L.; Kelemen, B.W.; Houston, B.A.; Kolb, T.M.; Damico, R.; et al. Pulmonary Effective Arterial Elastance as a Measure of Right Ventricular Afterload and Its Prognostic Value in Pulmonary Hypertension Due to Left Heart Disease. *Circ. Heart Fail.* **2018**, *11*, e004436. [[CrossRef](#)]
31. Gerges, C.; Gerges, M.; Fesler, P.; Pistritto, A.M.; Konowitz, N.P.; Jakowitsch, J.; Celermajer, D.S.; Lang, I.M. In-depth haemodynamic phenotyping of pulmonary hypertension due to left heart disease. *Eur. Respir. J.* **2018**, *51*, 1800067. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Dai, Z.; Fukumoto, Y.; Tatebe, S.; Sugimura, K.; Miura, Y.; Nochioka, K.; Aoki, T.; Miyamichi-Yamamoto, S.; Yaoita, N.; Satoh, K.; et al. OCT Imaging for the Management of Pulmonary Hypertension. *JACC Cardiovasc. Imaging* **2014**, *7*, 8. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Jiang, X.; Peng, F.H.; Liu, Q.Q.; Zhao, Q.H.; He, J.; Jiang, R.; Wang, L.; Xu, X.Q.; Li, J.H.; Ebrahimi, R.; et al. Optical coherence tomography for hypertensive pulmonary vasculature. *Int. J. Cardiol.* **2016**, *222*, 494–498. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Sugimura, K.; Fukumoto, Y.; Miura, Y.; Nochioka, K.; Miura, M.; Tatebe, S.; Aoki, T.; Satoh, K.; Yamamoto, S.; Yaoita, N.; et al. Three-dimensional-optical coherence tomography imaging of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur. Heart J.* **2013**, *34*, 28. [[CrossRef](#)]
35. Costard-Jäckle, A.; Fowler, M.B. Influence of preoperative pulmonary artery pressure on mortality after heart transplantation: Testing of potential reversibility of pulmonary hypertension with nitroprusside is useful in defining a high risk group. *J. Am. Coll. Cardiol.* **1992**, *19*, 1. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Chen, J.M.; Levin, H.R.; Michler, R.E.; Prusmack, C.J.; Rose, E.A.; Aaronson, K.D. Reevaluating the significance of pulmonary hypertension before cardiac transplantation: Determination of optimal thresholds and quantification of the effect of reversibility on perioperative mortality. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **1997**, *114*, 627–634. [[CrossRef](#)]
37. Butler, J.; Stankewicz, M.A.; Wu, J.; Chomsky, D.B.; Howser, R.L.; Khadim, G.; Davis, S.F.; Pierson, R.N., 3rd; Wilson, J.R. Pre-transplant reversible pulmonary hypertension predicts higher risk for mortality after cardiac transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* **2005**, *24*, 170–177. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
38. Erickson, K.W.; Costanzo-Nordin, M.R.; O'Sullivan, E.J.; Johnson, M.R.; Zucker, M.J.; Pifarré, R.; Lawless, C.E.; Robinson, J.A.; Scanlon, P.J. Influence of preoperative transpulmonary gradient on late mortality after orthotopic heart transplantation. *J. Heart Transplant.* **1990**, *9*, 526–537. [[PubMed](#)]
39. Hosenpud, J.D.; Bennett, L.E.; Keck, B.M.; Boucek, M.M.; Novick, R.J. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Seventeenth official report-2000. *J. Heart Lung Transplant.* **2000**, *19*, 909–931. [[CrossRef](#)]
40. Krishnamurthy, Y.; Cooper, L.B.; Parikh, K.S.; Felker, G.M.; Milano, C.A.; Rogers, J.G.; Hernandez, A.F.; Patel, C.B. Pulmonary Hypertension in the Era of Mechanical Circulatory Support. *ASAIO J.* **2016**, *62*, 505–512. [[CrossRef](#)]
41. Lindelöw, B.; Andersson, B.; Waagstein, F.; Bergh, C.H. High and low pulmonary vascular resistance in heart transplant candidates. A 5-year follow-up after heart transplantation shows continuous reduction in resistance and no difference in complication rate. *Eur. Heart J.* **1999**, *20*, 148–156. [[CrossRef](#)]
42. Delgado, J.F.; Gómez-Sánchez, M.A.; Sáenz de la Calzada, C.; Sánchez, V.; Escribano, P.; Hernández-Afonso, J.; Tello, R.; Gómez de la Cámara, A.; Rodríguez, E.; Rufilanchas, J.J. Impact of mild pulmonary hypertension on mortality and pulmonary artery pressure profile after heart transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* **2001**, *20*, 9. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
43. Chang, P.P.; Longenecker, J.C.; Wang, N.Y.; Baughman, K.L.; Conte, J.V.; Hare, J.M.; Kasper, E.K. Mild vs severe pulmonary hypertension before heart transplantation: Different effects on posttransplantation pulmonary hypertension and mortality. *J. Heart Lung Transplant.* **2005**, *24*, 998–1007. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
44. Fayyaz, A.U.; Edwards, W.D.; Maleszewski, J.J.; Konik, E.A.; DuBrock, H.M.; Borlaug, B.A.; Frantz, R.P.; Jenkins, S.M.; Redfield, M.M. Global Pulmonary Vascular Remodeling in Pulmonary Hypertension Associated With Heart Failure and Preserved or Reduced Ejection Fraction. *Circulation* **2018**, *137*, 1796–1810. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
45. Omote, K.; Sorimachi, H.; Obokata, M.; Reddy, Y.N.V.; Verbrugge, F.H.; Omar, M.; DuBrock, H.M.; Redfield, M.M.; Borlaug, B.A. Pulmonary vascular disease in pulmonary hypertension due to left heart disease: Pathophysiologic implications. *Eur. Heart J.* **2022**, *43*, 3417–3431. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]