



UNIVERSIDAD DE CÁDIZ

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

**PAPEL DE NUEVOS BIOMARCADORES EN
HIPERTENSIÓN PULMONAR:
sST2 Y CA-125**

Tesis doctoral

Doña Virginia Naranjo Velasco

Cádiz, 2022



PAPEL DE NUEVOS BIOMARCADORES EN HIPERTENSIÓN PULMONAR: sST2 Y CA-125

Tesis que, para aspirar al grado de Doctor, presenta la licenciada Dña. Virginia Naranjo Velasco. Dirigida por D. José Antonio Girón González, Catedrático de Universidad, Departamento de Medicina, Universidad de Cádiz, y D. Sergio Gamaza Chulián, Doctor en Medicina, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Jerez de la Frontera, Cádiz.

CÁDIZ, 2022



D. José Antonio Girón González, Catedrático de Universidad, Departamento de Medicina, Universidad de Cádiz, y D. Sergio Gamaza Chulián, Doctor en Medicina, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Jerez de la Frontera, Cádiz

CERTIFICAN

Que la tesis para optar al grado de Doctor por la Universidad de Cádiz que lleva por título “PAPEL DE NUEVOS BIOMARCADORES EN HIPERTENSIÓN PULMONAR: sST2 Y CA-125” ha sido realizada por Dña. Virginia Naranjo Velasco bajo nuestra supervisión, considerando que reúne los requisitos necesarios para su presentación.

Y para que conste donde proceda firmamos el presente certificado en Cádiz a 5 de Julio de 2022.

Fdo. Dr. D. José A. Girón González

Fdo. Dr. D. Sergio Gamaza Chulián

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, a mis padres, por inculcarme desde pequeña el valor de la perseverancia, por permitirme elegir y confiar siempre en mí.

A mi cuna, Cantillana, y a los que la formaron, abuelos, tías, primos y hermano, por constituir los pilares de mi tierna infancia y ser perenne refugio en mi vida. Especialmente a ti, mi Velasco, espero que desde algún bonito rincón la estés disfrutando.

A Don Pedro Gallego, mi maestro, y a sus discípulos, por formar entre todos a la médico que hoy soy. Qué suerte que Dios y la vida nos pusieran en el mismo camino.

A mi Pepa, amiga y compañera, por transmitirme su entusiasmo por la hipertensión pulmonar y las enfermedades sistémicas, por compartir conmigo todo su conocimiento y haber sido un pilar imprescindible en este proyecto. Me declaro tu eterna pupila.

A Marisa, por brindarnos su conocimiento y su tiempo, por su eterna amabilidad y dulzura a pesar de las innumerables horas de mediciones de parámetros en el laboratorio.

A Sergio, codirector y autor de esta idea, por brindarme la oportunidad de haber realizado este trabajo de investigación, por enseñarme lo apasionante de la ecocardiografía y su colaboración incesante. Sin duda, eres el espejo dónde mirarme, el equilibrio perfecto entre el clínico-investigador que aspiro a ser.

A mi director, José Antonio Girón, por aceptar la propuesta, por tu lucha continúa de perfeccionismo de esta y por tus enseñanzas como investigadora, aunque no fue fácil, lo conseguimos.

A Sara, no sólo por ayudarme con la estética de este trabajo sino por su apoyo incondicional y su infinita paciencia, especialmente en mis días de frustración. Gracias...

Y cómo no, a los de siempre. A los demás familiares, amigos y compañeros, por estar, por sus ánimos y por perdonar mis ausencias. A José, por haber sido temporalmente mi lazarillo. Sin duda, este trabajo también es gracias a vosotros.

Y, por último, a ti. Por tu esfuerzo constante, por tu afán de superación, por tu sentido de responsabilidad con tus pacientes y con la medicina, por no abandonar ante las dificultades, por haberlo logrado. Enhorabuena, doctora.

«Nunca puedes repetir ciertas cosas. Ocurren sólo una vez en la vida»- Vangelis

INDICE

LISTA DE ABREVIATURAS	8
RESUMEN.....	13
JUSTIFICACIÓN.....	16
INTRODUCCIÓN	18
1. RESEÑA HISTÓRICA	18
2. DEFINICIÓN	21
Definición hemodinámica en reposo	21
Definición hemodinámica en ejercicio.....	23
3. CLASIFICACIÓN	24
Clasificación clínica de HP por ESC/ERS	24
Clasificación clínica de HP por el 6º WSPH de Niza.....	25
4. HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR	28
Epidemiología	28
Factores de riesgo.....	28
Genética.....	29
Fisiopatología	31
Consideraciones generales	31
Mecanismos implicados	32
1. Disfunción endotelial	32
a. Vía de señalización del óxido nítrico y la fosfodiesterasa	33
b. Vía de señalización de las prostaciclinas.....	33
c. Vía de señalización de la endotelina (ET-1).....	33
2. Inflamación y autoinmunidad.....	34
3. Factores de crecimiento.....	35
4. Unidad ventrículo-arterial	35
a. Generalidades	36
b. Ventrículo derecho	36
c. Sistema vásculo-arterial.....	39
d. Acoplamiento ventrículo-arterial.....	40
e. Mecanismos de adaptación.....	41
Manifestaciones clínicas.....	43
Diagnóstico.....	43
Electrocardiograma	46
Radiografía de tórax:	46

Ecografía abdominal.....	47
Estudios en sangre periférica:.....	47
Pruebas de función pulmonar y gasometría arterial	47
Prueba de esfuerzo cardiopulmonar	47
Test de la marcha de los 6 minutos (TM6M)	47
Ecocardiografía transtorácica (ETT)	48
Gammagrafía de ventilación/perfusión (V/P).....	51
Tomografía axial computarizada de tórax (TAC)	52
Resonancia magnética nuclear (RMN).....	52
Cateterismo cardíaco derecho (CCD).....	52
Biomarcadores séricos:.....	53
Test genéticos	53
Tratamiento	53
5. HIPERTENSIÓN PULMONAR POR CARDIOPATÍAS IZQUIERDAS	58
Definición.....	58
Epidemiología	58
Factores de riesgo	59
Fisiopatología	60
Manifestaciones clínicas.....	60
Diagnóstico.....	60
Tratamiento	61
6. HIPERTENSIÓN PULMONAR POR ENFERMEDADES PULMONARES Y/O HIPOXIA	62
Definición.....	62
Epidemiología	62
Factores de riesgo	62
Fisiopatología	63
Manifestaciones clínicas.....	63
Diagnóstico.....	63
Tratamiento	66
7. HIPERTENSIÓN PULMONAR POR OBSTRUCCIÓN DE LA ARTERIA PULMONAR	66
Definición.....	66
Epidemiología	66
Factores de riesgo	67
Genética.....	67
Fisiopatología	67
Manifestaciones clínicas.....	68

Diagnóstico.....	68
Tratamiento	68
8. HIPERTENSIÓN PULMONAR POR MECANISMOS POCO CLAROS Y/O MULTIFACTORIALES	70
Definición.....	70
9. VARIABLES PRONÓSTICAS Y ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO	70
10. BIOMARCADORES SÉRICOS	73
HIPÓTESIS	78
OBJETIVOS.....	80
Objetivos principales.....	80
Objetivos secundarios.....	80
MATERIAL Y MÉTODOS	82
DISEÑO DEL ESTUDIO.....	82
Tipo de estudio	82
Población y área de referencia.....	82
Criterios de inclusión y exclusión	82
Variables.....	83
Muestra.....	84
Esquema del estudio.....	85
Mediciones	86
RECOGIDA Y ANÁLISIS DE LOS DATOS	88
ASPECTOS ÉTICOS	88
TRATAMIENTO DE LA BIBLIOGRAFÍA	89
RESULTADOS.....	91
I. Análisis transversal	91
Análisis diferencial entre casos y controles.....	91
Análisis diferencial entre los casos.....	93
Análisis de datos hemodinámicos y ecocardiográficos en los casos	97
Tratamientos por grupo entre los casos de HP	99
Correlaciones entre biomarcadores y otros parámetros pronósticos en la totalidad de la muestra (casos y controles).....	99
II. Análisis prospectivo.....	101
Análisis diferencial entre casos y controles.....	102
Análisis diferencial entre los casos.....	103
DISCUSIÓN.....	110
Adecuación de la muestra y metodología.....	110

Análisis diferencial de los parámetros clínicos, ecocardiográficos y biomarcadores entre casos y controles	111
Valoración de los parámetros clínicos, ecocardiográficos y biomarcadores en los distintos grupos clínicos de HP.....	114
Valoración pronóstica de los parámetros clínicos, ecocardiográficos y biomarcadores en enfermos con HP	116
LIMITACIONES Y FORTALEZAS	119
FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN	119
CONCLUSIONES	121
BIBLIOGRAFÍA.....	124

LISTA DE ABREVIATURAS

5-HT	serotonina
AD	aurícula derecha
ADMA	dimetilarginina asimétrica
AI	aurícula izquierda
AMPc	adenosin monofosfato cíclico
AngII	angiotensina
BCC	bloqueadores de los canales de calcio
BMPR2	gen codificador del receptor de proteína morfogenética ósea tipo 2
CA-125	antígeno del cáncer 125
CCD	cateterismo cardíaco derecho
CE	células endoteliales
CF	clase funcional
CK	creatin-kinasa
CML	células musculares lisas
Cp	capacitancia
CTD	enfermedad del tejido conectivo
DLCO	capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono
DPG	gradiente transpulmonar
DTDVD	diámetro telediastólico del ventrículo derecho
DTI-S	onda sistólica tricuspídea por doppler tisular
Ea	elastancia arterial
ECAs	ensayos clínicos aleatorizados
ECE	enzima convertidora de endotelina
Eed	elastancia diastólica ventricular
Ees	elastancia sistólica ventricular
EGF	factor de crecimiento epidérmico
eNOS	sintasas de óxido nítrico endotelial

EPOC	enfermedad pulmonar obstructiva crónica
ERC	enfermedad renal crónica
ET	endotelina
ETEC	enfermedad tromboembólica crónica
ETT	ecocardiografía transtorácica
FA	fibrilación auricular
FE	fracción de eyección
FEV1	volumen espiratorio forzado del primer segundo
FEVD	fracción de eyección del ventrículo derecho
FEVI	fracción de eyección del ventrículo izquierdo
FG	filtrado glomerular (ml/min)
FGF	factor de crecimiento de fibroblastos
FPI	fibrosis pulmonar idiopática
FVC	capacidad vital forzada
GC	gasto cardíaco
GMPc	guanosin monofosfato cíclico
HAP	hipertensión arterial pulmonar
HP	hipertensión pulmonar
HP-LHD	hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatía (inglés)
HPP	hipertensión portopulmonar
HPTEC	hipertensión pulmonar tromboembólica crónica
IC	índice cardíaco
ICFEp	insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada
ICFEr	insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida
IL	interleucina
IL-1RAcP	proteína accesoria del receptor de interleucina-1
Índice TEI	índice de rendimiento miocárdico
iNOS	sintasas de óxido nítrico inducible

Iv	intravenoso
IVRT	tiempo de relajación isovolumétrica
MCP	proteína quimioatrayente de monocitos
MCS	células cebadas
MCT	monocrotalina
nNOS	sintasas de óxido nítrico neuronal
NO	óxido nítrico
NOS	sintasas de óxido nítrico
NT-proBNP	propéptido natriurético cerebral N-terminal
NYHA	clasificación funcional de la New York Heart Association
PaO ₂	presión arterial de oxígeno
PAAT	tiempo de aceleración de la arteria pulmonar
PAC	compliance de la arteria pulmonar
PAD	presión de la aurícula derecha
PAPm	presión arterial pulmonar media
PAPp	presión de pulso de la arteria pulmonar
PAPS	presión arterial pulmonar sistólica
PCP	presión de enclavamiento en el capilar pulmonar
PCR	Proteína C reactiva
PDE	fosfodiesterasa
PDGF	factor de crecimiento derivado de plaquetas
PG	prostaglandina
PGIS	prostaglandina sintasa
PTDVI	presión telediastólica del ventrículo izquierdo
PVOD	enfermedad venooclusiva pulmonar
RMN	resonancia magnética nuclear
ROS	especies reactivas de oxígeno
RTK	receptores de tirosin-quinasa

RVP	resistencias vasculares periféricas
SAHS	síndrome de apnea-hipopnea del sueño
Sc	subcutáneo
sST2	fracción soluble del receptor de supresión tumoral-2
ST2L	fracción transmembrana del receptor de supresión tumoral-2
TAC	tomografía axial computadorizada
TAPSE	desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídeo
TEP	tromboembolismo pulmonar
TGF- β 1	factor de crecimiento transformante beta 1
TM6M	test de marcha de los 6 minutos
TNF	factor de necrosis tumoral
TRV	velocidad de regurgitación tricuspídea
TX	tromboxano
UW	unidades Woods
VAC	acoplamiento ventrículo-arterial
Vc	vasoconstrictores
Vd	vasodilatadores
VD	ventrículo derecho
VI	ventrículo izquierdo
VIH	virus de la inmunodeficiencia humana
VMNI	ventilación mecánica no invasiva
VRT	velocidad de regurgitación tricuspídea
VS	volumen sistólico
WSPH	Simposio Mundial sobre Hipertensión Pulmonar

RESUMEN

RESUMEN

La hipertensión pulmonar (HP) es un estado hemodinámico definido por una presión arterial pulmonar (PAP) media ≥ 25 mmHg en reposo, medida mediante cateterismo cardíaco derecho (CCD), aunque recientemente se ha propuesto un umbral inferior (> 20 mmHg). La HP puede encontrarse en varias enfermedades y se clasifica en cinco grupos en función de la hemodinámica, la etiología y los hallazgos patológicos: grupo 1, hipertensión arterial pulmonar (HAP); grupo 2, HP debida a cardiopatía izquierda; grupo 3, HP debida a enfermedad pulmonar o hipoxia; grupo 4, hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC); y grupo 5, HP con mecanismos poco claros o multifactoriales.

Aunque el CCD es actualmente el patrón de oro para el diagnóstico de la HP, las herramientas no invasivas para la evaluación diagnóstica y pronóstica incluyen la ecocardiografía y los biomarcadores séricos. La ecocardiografía transtorácica (ETT) desempeña un papel fundamental como método de cribado y puede ser valiosa para estimar la presión arterial pulmonar (PAP) y la resistencia vascular periférica (RVP), así como para obtener información indirecta sobre la estructura y la función del corazón derecho. Las causas potenciales de la HP también pueden identificarse con la ecocardiografía. Recientemente, han surgido biomarcadores séricos para la evaluación y la valoración pronóstica de los pacientes con HAP. Hasta la fecha, el único biomarcador recomendado por las directrices de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la Sociedad Respiratoria Europea (ERS) es la concentración sérica de la porción N-terminal del péptido pro-naturético cerebral (NT-proBNP), que es secretado por el miocardio ventricular en respuesta a la estimulación mecánica. Los niveles de NT-proBNP aumentan con la edad y el peso corporal, y son mayores en las mujeres y en los individuos con insuficiencia ventricular izquierda e insuficiencia renal.

Se ha propuesto un nuevo biomarcador conocido como supresión de la tumorigenicidad-2 (ST2) para estimar el riesgo pronóstico de los pacientes con HAP. La ST2 es un miembro de la familia de la interleucina 1, cuyo ligando es la IL-33. Existen dos formas de ST2, una forma unida a la membrana (ST2L) y una forma soluble (sST2), generada a través de un proceso de *splicing*. Se ha demostrado que la determinación de la concentración sérica de sST2 es útil para estratificar el riesgo de insuficiencia cardíaca. Los niveles séricos de sST2 están aumentados en los pacientes con HP en comparación con los controles sanos, alcanzando concentraciones plasmáticas más altas en los pacientes con mayor deterioro clínico. La adición de las concentraciones séricas de sST2 a la puntuación de riesgo del Registro REVEAL dio lugar a una mejora significativa del valor pronóstico, aunque este estudio se centró principalmente en los pacientes del grupo 1 (HAP).

Las concentraciones séricas del antígeno CA-125, inicialmente consideradas sólo en la patología ginecológica, se han extendido al ámbito cardiovascular. Los resultados de diferentes estudios apoyan

el valor potencial de este biomarcador en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y en la insuficiencia cardíaca descompensada.

En este estudio nuestro objetivo fue doble: 1) Evaluar la especificidad de los marcadores ecocardiográficos y de las concentraciones séricas de sST2 y CA-125 en pacientes con HP en comparación con un grupo control no sano con patologías cardíacas o pulmonares que pudieran evolucionar posteriormente a HP. 2) Analizar el valor pronóstico de los marcadores ecocardiográficos y las concentraciones séricas de sST2 y CA-125 en una población de pacientes con HP, incluyendo aquellos con enfermedad vascular pulmonar subyacente (HAP y HPTC) y pacientes con HP secundaria a patologías más comunes (neumopatía y cardiopatía izquierda). La variable independiente fue la incidencia de nuevos ingresos hospitalarios por progresión de la HP o muerte de los pacientes.

Métodos. Estudio de cohorte de pacientes con HP (n=48), clínicamente estables en la evaluación inicial. Se seleccionó como control un grupo de pacientes con enfermedades cardíacas y pulmonares sin HP (n=23). Al inicio del estudio, se realizó una evaluación clínica, test de marcha de 6 minutos (TM6M), ecocardiografía y determinación de los niveles séricos de la porción NT-ProBNP, sST2 y CA-125. La variable dependiente fue la tasa de hospitalización y/o muerte por descompensación de la HP en un período de 12 meses.

Resultados. En comparación con el grupo control, los pacientes con HP tenían una distancia recorrida en el TM6M, presiones pulmonares elevadas y deterioro del ventrículo derecho. Se observaron niveles significativamente más altos de NT-proBNP y CA-125 en pacientes con HP. La concentración de sST2 fue mayor en pacientes con HP, aunque no se alcanzó la significación estadística. Veintidós pacientes (46%) requirieron ingreso y/o fallecieron durante el seguimiento. Los parámetros asociados de forma independiente con la hospitalización y/o la muerte fueron la distancia recorrida en el TM6M, la excursión sistólica del plano anular tricuspídeo (TAPSE), los niveles de NT-ProBNP y sST2.

Conclusión. Los valores de TM6M, TAPSE, NT-ProBNP y sST2 podrían considerarse marcadores pronósticos en pacientes con HP. Podrían ser útiles para modificar la terapia, evitar hospitalizaciones y muerte en estos pacientes.

JUSTIFICACIÓN

JUSTIFICACIÓN

La hipertensión pulmonar (HP) es una entidad clínica que, desde un punto de vista académico, se engloba dentro de las patologías vasculares. Está definida por una presión arterial pulmonar media (PAPm) mayor de 20 mmHg medida en reposo mediante un cateterismo cardíaco derecho (CCD). Dicho aumento de presión puede tener un origen multicausal, siendo frecuente su aparición en los estadios avanzados de diferentes patologías como consecuencia del efecto deletéreo que éstas producen sobre la vasculatura pulmonar con el paso del tiempo.

Aunque su prevalencia depende de la causa que le precede, independientemente de su etiología, la hipertensión pulmonar presenta un curso crónico, invalidante e incurable en la mayoría de los casos.

Desde un punto de vista anatómico y fisiopatológico, el aumento progresivo de presión en la arteria pulmonar genera una postcarga continua a la salida del ventrículo derecho (VD), la cual, aunque inicialmente pueda ser compensada por una serie de mecanismos adaptativos, finalmente serán la claudicación y el fracaso del ventrículo derecho los que determinarán la muerte prematura de estos pacientes.

Adelantarnos a esta situación implica una adecuada estratificación del riesgo pronóstico, en un intento de optimización terapéutica para evitar el fallo ventricular. En este sentido, son varias las variables que permiten una medición objetiva del estado cardiopulmonar del paciente y todas en su conjunto las que determinan el perfil clínico de riesgo: bajo, intermedio o alto, entendidos como probabilidad de exitus en los próximos doce meses.

No obstante, estas variables pueden estar condicionadas por diferentes factores, por lo que la búsqueda de nuevas herramientas no invasivas más sensibles y específicas, ha venido suscitando el interés de la comunidad científica en los últimos años.

En consonancia con lo expuesto anteriormente, el objetivo de nuestro estudio es explorar el papel de sST2 y CA-125 en esta patología, dos biomarcadores plasmáticos emergentes cuyo valor pronóstico en insuficiencia cardíaca ha sido demostrado en estudios previos, aunque sin resultados concluyentes hasta la fecha en el campo de la hipertensión pulmonar. Así mismo, es nuestro objetivo el análisis de parámetros ecocardiográficos que valoran la morfología o función de las cavidades derechas cardíacas o de los vasos pulmonares.

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

1. RESEÑA HISTÓRICA

A finales del siglo XIX, en 1891, el Dr. Ernst Von Romberg fue el primer investigador en describir la hipertensión pulmonar al informar sobre la esclerosis de las arterias pulmonares en una de sus autopsias (1). Años más tarde, en 1901, el Dr. Abel Ayerza, médico argentino, haría las primeras descripciones clínicas de la enfermedad, denominando a quienes la padecían “black cardiacs”, los “cardíacos negros”, debido a la intensa cianosis observada en estos pacientes. En sus autopsias se detallaban la presencia de cardiomegalia, engrosamiento del ventrículo derecho, la existencia de dilatación e hiperplasia de los vasos pulmonares (2).

Posteriormente, surgieron nuevas publicaciones que permitieron profundizar en el conocimiento de esta nueva enfermedad. Entre ellas destacaron una serie de casos publicados por el Dr. Pedro Escudero entre 1905-1911, atribuyendo la hipertensión pulmonar que presentaban sus pacientes a un proceso pulmonar crónico, en pacientes sifilíticos y con esclerosis obliterante de la arteria pulmonar (3); y una gran revisión, publicada en 1913 por el Dr. Arrillaga, describiendo la etiología, patogenia, fisiopatología, sintomatología, radiología, evolución y pronóstico de la enfermedad en una serie de “black cardiacs” (4).

A raíz de estas publicaciones, en la literatura médica internacional, la enfermedad se conoció como “Enfermedad de Ayerza”, refiriéndose a diversas formas de hipertensión pulmonar. A partir de 1951, con las primeras descripciones de las anomalías hemodinámicas descritas por el Dr. Dresdale, esta entidad comenzó a ser reconocida como hipertensión pulmonar primaria, cuando no había una causa identificable, o secundaria (5).

Sin embargo, el interés de la comunidad médica no despertó hasta los años 70 cuando a raíz de una epidemia de casos de hipertensión pulmonar producida en Austria, Alemania y Suiza en relación al uso de un agente anorexígeno, Aminorex®, la Organización Mundial de la Salud organizó el primer Simposio Mundial sobre hipertensión pulmonar en busca de respuestas (6).

Fruto de este encuentro surgieron la primera definición y clasificación hemodinámica de hipertensión pulmonar. Se definió hipertensión pulmonar a una presión pulmonar media mayor de 25 mmHg y se diferenciaron la hipertensión pulmonar precapilar de la postcapilar. Así mismo, se identificaron otras afecciones que pudieran ser causa de hipertensión pulmonar: la hipoxia, la altitud, determinados medicamentos, el tromboembolismo pulmonar (TEP) recurrente, la enfermedad cardíaca congénita, la enfermedad pulmonar crónica y algunas formas familiares. Y se propuso la creación de grupos de trabajo y registros internacionales (7).

Desde entonces, varios fueron los registros clínicos que se llevaron a cabo, siendo pionero, en 1981, el registro nacional americano (8) que, con una recogida prospectiva y sistemática de los datos, permitiría avanzar en el conocimiento de esta entidad. Se describieron marcadores hemodinámicos de supervivencia tales como el índice cardíaco (IC), la presión de la aurícula derecha (PAD) y de la arteria pulmonar media (9), y se publicaron estudios sobre la anticoagulación, el uso de los bloqueadores de los canales de calcio (BCC) y el trasplante pulmonar.

Los grandes cambios llegarían en 1998 con el segundo Simposio Mundial sobre hipertensión pulmonar celebrado en Evian, Francia (10), donde se dieron a conocer estudios sobre un nuevo fármaco, epoprostenol, cuya administración intravenosa había demostrado una reducción de la tasa de mortalidad en estos pacientes (11). Se incorporaron nuevas técnicas quirúrgicas en el campo de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) y se creó la primera tabla de clasificación clínica de hipertensión pulmonar que permitiría un mejor manejo clínico e investigador (10). Los pacientes serían agrupados en diferentes categorías en función de la fisiopatología, hemodinámica y manejo clínico. Se establecieron cinco grupos clínicos: grupo 1 o hipertensión arterial pulmonar (HAP), grupo 2 o HP secundaria a cardiopatías izquierdas, grupo 3 o HP secundaria a patologías respiratorias, grupo 4 o HPTEC y grupo 5 o HP de origen indeterminado y/o multifactorial. A su vez, en cada grupo existían subgrupos definidos por situaciones clínicas específicas (12). Con esta propuesta, se abandonó la clasificación simplista de hipertensión pulmonar primaria o secundaria que hasta entonces había permanecido vigente.

No obstante, los mayores avances en el campo de la hipertensión pulmonar tienen apenas unos veinte años, junto a la creación de los grandes registros internacionales (Figura 1), la aprobación de diferentes fármacos específicos y las continuas actualizaciones clínicas propuestas en los Simposios Mundiales de hipertensión pulmonar que se han venido celebrando desde entonces (Figura 2).

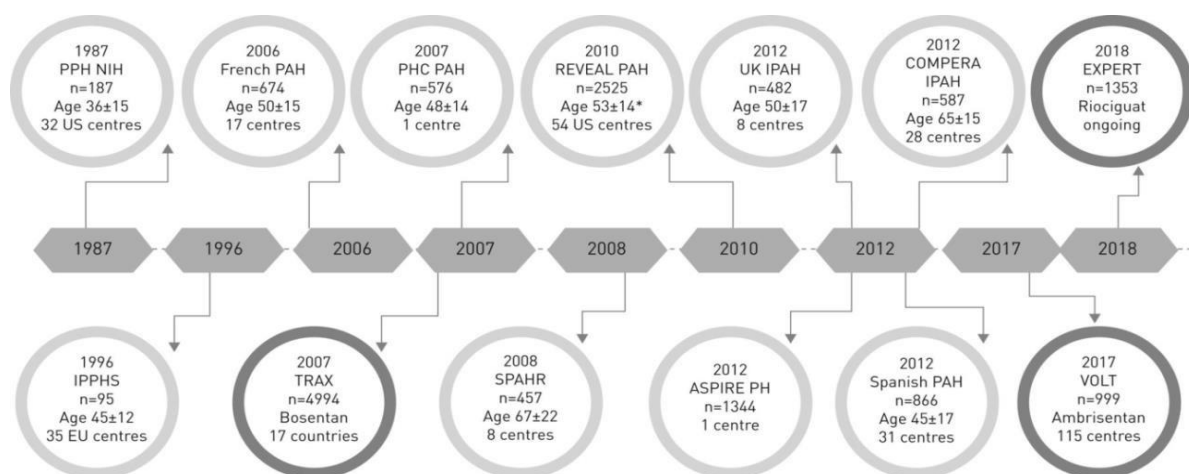


Figura 1. Cronología de los registros de hipertensión arterial pulmonar (HAP) y sus características

Los círculos más oscuros indican registros de tratamientos mientras los círculos claros señalan los diferentes estudios por subgrupos clínicos. HPP: hipertensión pulmonar primaria; NIH: Instituto Nacional de Salud; PHC: Hipertensión pulmonar secundaria a enfermedades del tejido conectivo; HAPI: HAP idiopática; IPPHS: Grupo internacional de estudio en hipertensión pulmonar; TRAX: programa de vigilancia posterior a la comercialización de Tracleer Excellence; SPAHR: registro sueco de HAP; REVEAL: registro de EE.UU. para evaluar el manejo temprano y a largo plazo de la enfermedad por HAP; ASPIRE: Evaluación del espectro de hipertensión pulmonar identificada en un centro de referencia; PH: hipertensión pulmonar; COMPERA: Registro comparativo y prospectivo de terapias recién iniciadas para la hipertensión pulmonar; VOLT: Estudio de seguimiento de Volibris (Ambrisentan); EXPERT: Registro de seguimiento de paciente con Riociguat.

*: misma edad media en los pacientes con HIPA.

Nota: la lista no es exhaustiva.

Fuente: Swinnen K, Quarck R, Godinas L, Belge C, Delcroix M. Learning from registries in pulmonary arterial hypertension: pitfalls and recommendations. Eur Respir Rev. 2019;28(154):190050.

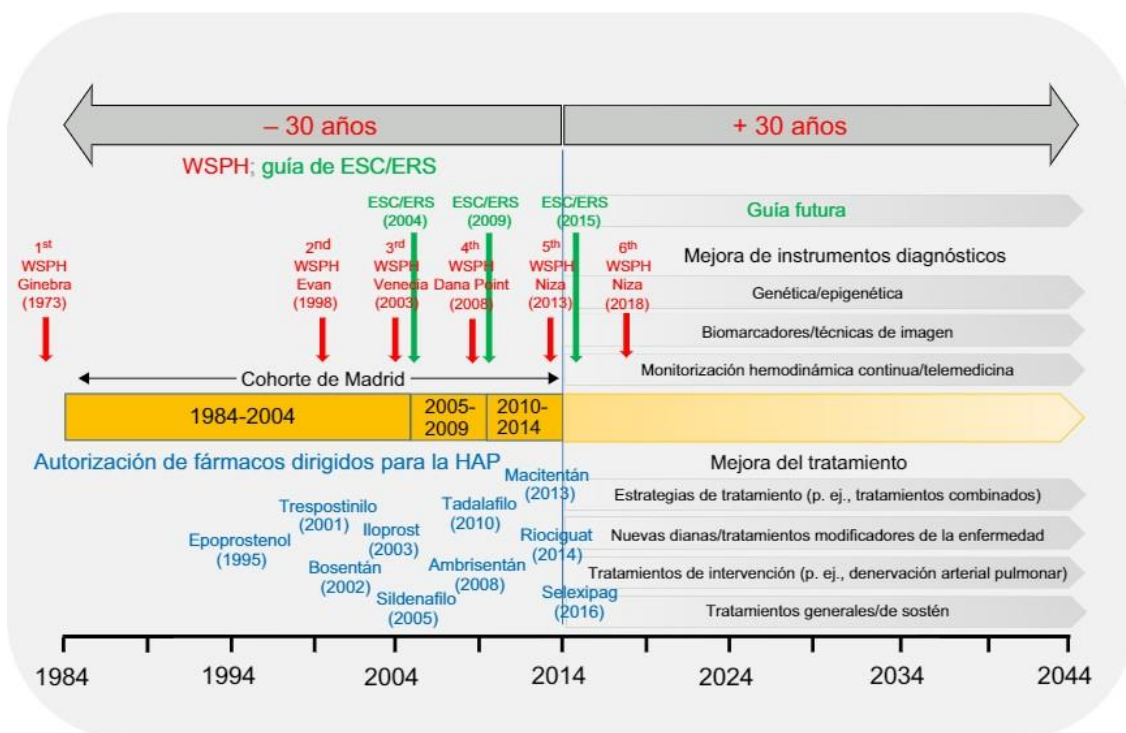


Figura 2. Regreso al futuro en la HAP

Nota: Los datos recogidos en la cohorte de Madrid¹⁴ se interpretaron desde la perspectiva de los avances previos (30 años) como los World Symposia on Pulmonary Hypertension (WSPH; rojo), la guía de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la Sociedad Respiratoria Europea (ERS) sobre hipertensión pulmonar (verde), y la introducción de los tratamientos dirigidos para la HAP (azul). Se indican, además, perspectivas futuras (+ 30 años), que incluyen una mejora de los instrumentos diagnósticos y de las estrategias terapéuticas, y las futuras guías. HAP: hipertensión arterial pulmonar.

Fuente: Rosenkranz S, Dumitrescu D. Pulmonary Hypertension-Back to the Future. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2017;70(11):901-904.

2. DEFINICIÓN

Definición hemodinámica en reposo

Actualmente, la definición de hipertensión pulmonar se encuentra en un periodo de transición. Durante años, la hipertensión pulmonar se había definido de una manera global como una presión arterial pulmonar media ≥ 25 mmHg cuantificada mediante cateterismo cardíaco derecho y en situación de reposo. Englobados en esta definición se encontraban dos subgrupos con diferente perfil hemodinámico: el subgrupo con hipertensión pulmonar precapilar, con una presión arterial pulmonar media ≥ 25 mmHg y una presión en el capilar pulmonar (PCP) ≤ 15 mmHg y el subgrupo con hipertensión pulmonar postcapilar, con una presión arterial pulmonar media ≥ 25 mmHg y una PCP > 15 mmHg. A su vez, dentro del subgrupo de pacientes con hipertensión pulmonar precapilar, se definía a un pool de pacientes con trastornos de la vasculatura pulmonar y un aumento característico de las resistencias vasculares periféricas (RVP) > 3 unidades Woods (uw), que constituían el grupo de pacientes con hipertensión arterial pulmonar (13).

No obstante, sabemos que la presión arterial pulmonar media fisiológica o normal es de 14 ± 3 mmHg, con un límite máximo normal de aproximadamente 20 mmHg, si consideramos dos desviaciones estándar como el límite superior de normalidad (14).

Estos datos han motivado un debate durante años sobre el valor de corte arbitrario que se venía utilizando para definir a la hipertensión pulmonar. Mientras unos justificaban esta postura preocupados por el sobrediagnóstico y sobretratamiento de la población (15), otros sugerían una revisión de este concepto para evitar tratar de forma insuficiente a aquellos con una elevación anormal de la presión arterial pulmonar media, pero que no cumplían con la definición clásica de hipertensión pulmonar (16)(17).

En resumen, y en espera de la publicación de las próximas guías, en el último Simposio Mundial sobre Hipertensión Pulmonar (WSPH) se propuso una nueva definición, pasando a considerarse hipertensión pulmonar a una presión arterial pulmonar media > 20 mmHg, asociando las formas precapilares una presión de enclavamiento pulmonar ≤ 15 mmHg y unas resistencias vasculares periféricas ≥ 3 unidades Woods y las formas postcapilares una presión de enclavamiento pulmonar > 15 mmHg con unas resistencias vasculares periféricas < 3 unidades Woods (18). Hasta la fecha, el cálculo de las resistencias vasculares no se había utilizado para diferenciar a las formas pre y postcapilares, siendo exclusivo su uso en la definición de hipertensión arterial pulmonar. Sin embargo, y a luz de recientes estudios, se ha demostrado que otros grupos de pacientes con hipertensión pulmonar precapilar pero secundaria a patologías respiratorias (19) o enfermedad tromboembólica (20) también presentan

una elevación de las resistencias vasculares periféricas, por lo que este concepto deja de ser exclusivo de la hipertensión arterial pulmonar.

En este momento se trata de una propuesta de definición y no una indicación de tratamiento en el subgrupo de pacientes con hipertensión arterial pulmonar y una presión arterial pulmonar media entre 20-24 mmHg. Algo no tan claro para el grupo de pacientes con enfermedad tromboembólica crónica sintomática y unas cifras de presión arterial pulmonar media iguales (entre 20-24 mmHg), donde algunas series defienden el empleo de técnicas quirúrgicas (17)(21).

En la Tabla 1, se expone la clasificación hemodinámica publicada en la última guía clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (13) y en la Tabla 2 se presenta la nueva propuesta realizada en el último WSPH (2018) (18).

Tabla 1. Definición hemodinámica de HP por ESC/ERS Guía Clínica para el diagnóstico y tratamiento de la Hipertensión Pulmonar, 2015.

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

Abreviaturas: GC: gasto cardiaco; GTPd: gradiente transpulmonar diastólico (PAP media – PCP media); PAPm: presión arterial pulmonar media; PCP: presión de enclavamiento pulmonar; HP: hipertensión pulmonar; RVP: resistencia vascular pulmonar; UW: unidades de Wood. (Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2016;69 (2):177).

Tabla 2. Definición hemodinámica de HP propuesta en el 6° WSPH (Niza 2018).

Definiciones	Características
HP precapilar	PAPm > 20 mmHg PCP ≤ 15 mmHg RVP ≥ 3 UW
HP postcapilar aislada	PAPm > 20 mmHg PCP > 15 mmHg RVP < 3 UW
HP combinada precapilar y postcapilar	PAPm > 20 mmHg PCP > 15 mmHg RVP ≥ 3 UW

Abreviaturas: PAPm: presión arterial pulmonar media; PCP: presión de enclavamiento pulmonar; HP: hipertensión pulmonar; RVP: resistencia vascular pulmonar; UW: unidades de Wood. (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(1):1801913).

Definición hemodinámica en ejercicio

Actualmente no se reconoce la hipertensión pulmonar durante el ejercicio, siendo la presión arterial pulmonar media medida en reposo la única aceptada para el diagnóstico (22). Sin embargo, la constante preocupación por detectar esta enfermedad en una fase más temprana (y potencialmente más tratable) ha sido un continuo tema de debate y de investigación en los últimos años.

El concepto de hipertensión pulmonar durante el ejercicio representaría a una parte de la población con una presión arterial pulmonar media normal en reposo, pero cuya sintomatología y aumento de las presiones pulmonares acontecen durante el esfuerzo.

Algunos estudios apuntan a que dicha hipertensión pulmonar de esfuerzo es una fase precoz o temprana de la hipertensión pulmonar que más tarde aparecerá en situación de reposo (23). Durante años se ha debatido este aspecto sin llegar a establecerse un punto de corte fiable que modifique nuestra práctica clínica. Esto se debe a la gran cantidad de factores que pueden influir en las presiones vasculares medidas durante el ejercicio: el propio envejecimiento, la fisiología vascular pulmonar, los cambios del monóxido de carbono, la dificultad técnica, etc (24).

La propuesta realizada desde Niza en el 6° WSPH sobre HP durante el ejercicio ha sido que, aunque la hemodinámica de esfuerzo podría detectar la enfermedad pulmonar vascular en estadios más

precoces que en reposo, existen aún muchas dudas para introducirla en la definición y que son necesarios más estudios (18).

3. CLASIFICACIÓN

El propósito general de la clasificación clínica de la hipertensión pulmonar es categorizar a todas las condiciones médicas causantes de la misma en cinco grupos, los cuáles compartirán mecanismos fisiopatológicos, características hemodinámicas, presentación clínica y opciones terapéuticas similares. Se trata de un esquema de clasificación que se creó por primera vez en 1998, tras el 2º Simposio Mundial de hipertensión pulmonar en Evian, (Francia) (10) y que ha mantenido su esencia a pesar de las continuas actualizaciones a la luz de los nuevos conocimientos.

A continuación presentamos la actual clasificación vigente según la última guía de la Sociedad Europea de Cardiología (Tabla 3) (13) y la nueva propuesta realizada en el 6º WSPH en Niza (2018) (Tabla 4-8) (18). Como podemos observar, en ambas se mantiene la presencia de los cinco grupos clínicos: grupo 1, HAP; grupo 2, HP asociada a enfermedad cardiaca izquierda; grupo 3, HP asociada a enfermedad respiratoria y/o a hipoxemia; grupo 4, HPTEC y otras obstrucciones y grupo 5, HP por mecanismos poco claros o multifactoriales.

Clasificación clínica de HP por ESC/ERS

Tabla 3. Clasificación clínica de HP por ESC/ERS Guía Clínica para el diagnóstico y tratamiento de la Hipertensión Pulmonar 2015.

1. Hipertensión arterial pulmonar (HAP)	2. HP secundaria a cardiopatía izquierda	3. HP secundaria a enfermedad pulmonar y/o hipoxia	4. HP tromboembólica crónica y otras obstrucciones	5. HP de mecanismo no establecido y/o multifactorial
1.1. Idiopática 1.2. Hereditaria 1.2.1. Mutación BMPR2 1.2.2. Otras mutaciones 1.3. Inducida por fármacos y tóxicos 1.4. Asociada a 1.4.1. ETC 1.4.2. VIH 1.4.3. HPP 1.4.4. Cardiopatía congénita 1.4.5. Esquistosomiasis 1'. Enfermedad venooclusiva pulmonar y/o hemangiomatosis capilar pulmonar	2.1. Disfunción sistólica del VI 2.2. Disfunción diastólica del VI 2.3. Enfermedad valvular 2.4. Obstrucción del tracto de salida del VI	3.1. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) 3.2. Enfermedad intersticial difusa 3.3. Otras de patrón mixto	4.1. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) 4.2. Otras obstrucciones de la AP: 4.2.1. Angiosarcoma 4.2.2. Otros tumores intravasculares	5.1. Enfermedades hematológicas: anemia hemolítica, trastornos mieloproliferativos, esplenectomía. 5.2. Enfermedades sistémicas: sarcoidosis, histiocitosis pulmonar, linfangoiomiomatosis, neurofibromatosis.

1.1. Idiopática 1.2. Hereditaria 1.2.1. Mutación EIF2AK4 1.2.2. Otras mutaciones 1.3. Inducida por fármacos, toxinas y radiaciones 1.4. Asociada a: 1.4.1. ETC 1.4.2. VIH	2.5. Estenosis de las venas pulmonares	3.4. Trastornos respiratorios del sueño 3.5. Hipoventilación alveolar 3.6. Exposición crónica a grandes alturas 3.7. Anomalías del desarrollo pulmonar.	4.2.3. Arteritis 4.2.4. Estenosis congénita de las AP 4.2.5. Hidatidosis	5.3. Trastornos metabólicos: enfermedad del almacenamiento del glucógeno, enfermedad de Gaucher, trastornos tiroideos. 5.4. Otros: microangiopatía pulmonar tumoral trombótica, mediastinitis fibrosante, insuficiencia renal crónica.
1''. Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido.				

Abreviaturas: HAP: Hipertensión Arterial Pulmonar; HP: Hipertensión Pulmonar; BMPR2: gen codificador del receptor de proteína morfogenética ósea tipo 2; ETC: Enfermedad del Tejido Conectivo; VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana; HPP: Hipertensión Porto-Pulmonar; EIF2AK4: actor de iniciación de traducción eucariota 2 alfa quinasa 4; VI: Ventrículo Izquierdo; AP: Arteria Pulmonar. (Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2016;69(2):177)

Clasificación clínica de HP por el 6° WSPH de Niza

Tabla 4. Clasificación clínica de HP propuesta en el 6° Simposio Mundial de HP en Niza 2018.

1. Hipertensión arterial pulmonar (HAP)	2. HP secundaria a cardiopatía izquierda	3. HP secundaria a enfermedad pulmonar y/o hipoxia	4. HP tromboembólica crónica y otras obstrucciones	5. HP de mecanismo poco claro y/o multifactorial (tabla 8)
1.1. Idiopática 1.2. Hereditaria 1.3. Inducida por fármacos y tóxicos (Tabla 5) 1.4. Asociada a 1.4.1. ETC 1.4.2. VIH 1.4.3. HPP 1.4.4. Cardiopatía congénita 1.4.5. Esquistosomiasis 1.5. HAP respondedora a los BCC (tabla 6) 1.6. HAP con características de afectación venosa/capilar (PVOD/PCH) (tabla 7) 1.7. HP persistente del síndrome del recién nacido	2.1. HP por insuficiencia cardíaca con FEVI preservada 2.2. HP por insuficiencia cardíaca con FEVI reducida 2.3. Enfermedad valvular 2.4. Condiciones cardiovasculares congénitas/adquiridas que conducen a HP postcapilar	3.1. Enfermedad pulmonar obstructiva 3.2. Enfermedad pulmonar restrictiva 3.3. Otras de patrón mixto 3.4. Hipoxia sin enfermedad pulmonar 3.5. Trastornos pulmonares del desarrollo.	4.1. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) 4.2. Otras obstrucciones de la AP: 4.2.1. Sarcoma o angiosarcoma 4.2.2. Otros tumores malignos: renal, uterino, germinales, etc. 4.2.3. Tumores no malignos: Leiomioma uterino 4.2.4. Arteritis sin ETC 4.2.5. Estenosis congénita de las AP 4.2.6. Hidatidosis	5.1. Trastornos hematológicos 5.2. Trastornos sistémicos y metabólicos 5.3. Otros 5.4. Cardiopatías congénitas complejas

Abreviaturas: HAP: Hipertensión Arterial Pulmonar; HP: Hipertensión Pulmonar; ETC: Enfermedad del Tejido Conectivo; VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana; HPP: Hipertensión PortoPulmonar; BCC: Bloqueadores de los Canales de Calcio; PVOD/PCH: enfermedad venooclusiva pulmonar y/o hemangiomatosis capilar pulmonar; AP: Arteria Pulmonar. FEVI: Fracción de Eyección del Ventriculo Izquierdo. (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(1):1801913).

Tabla 5. Clasificación actualizada de fármacos y toxinas asociados con HAP

Definitiva	Posible	
Aminorex	Cocaína	Bosutinib
Fenfluramina	Fenilpropanolamina	Agentes antivirales de acción directa contra el VHC
Dexfenfluramina	L- Triptófano	Leflunomida
Benfluorex	Hierba de San Juan	Indirrubina (hierba china Qing-Dai)
Metanfetaminas	Anfetaminas	
Dasatinib	Interferón- α y- β	
Aceite de colza tóxico	Agentes alquilantes	

Fuente: 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(1):1801913.

Tabla 6. HAP en respondedores a los bloqueadores de los canales de calcio. Definiciones de respuesta aguda y a largo plazo.

Vasorreactividad pulmonar aguda # para pacientes con HAP idiopática, heredable o inducida por fármacos	Reducción de mPAP ≥ 10 mmHg para alcanzar un valor absoluto de mPAP ≤ 40 mmHg
	Gasto cardíaco aumentado o sin cambios
Respuesta a largo plazo a los BCC	Clase funcional I / II de la New York Heart Association
	Con mejoría hemodinámica sostenida (igual o mejor que la alcanzada en la prueba aguda) después de al menos 1 año con solo BCC.

Abreviaturas: HAP: hipertensión arterial pulmonar; mPAP: presión arterial pulmonar media; BCC: bloqueador de los canales de calcio. #: Óxido nítrico (10-20ppm) se recomienda para realizar la prueba de reactividad vascular, pero iv epoprostenol, iv adenosina o inhalado iloprost se pueden utilizar como alternativas (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(1):1801913).

Tabla 7. HAP secundaria a la afectación venoso/capilar (PVOD/PCH).

Pruebas de función pulmonar	Disminución de D LCO (frecuentemente <50%)
	Hipoxemia severa
TCAR de tórax	Líneas septales
	Opacidades / nódulos centrilobulillares en vidrio esmerilado
TCAR de tórax	Agrandamiento de los ganglios linfáticos mediastínicos
Respuesta a la terapia de PAH	Posible edema pulmonar
Fondo genético	Bialélicas EIF2AK4 mutaciones
Exposición ocupacional	Disolvente orgánico (tricloroetileno)

Abreviaturas: DLCO: capacidad de difusión del pulmón de monóxido de carbono; TCAR: tomografía computarizada de alta resolución; HAP: hipertensión arterial pulmonar. (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(1):1801913).

Tabla 8. HP con mecanismos poco claros y/o multifactoriales.

5.1 Trastornos hematológicos	Anemia hemolítica crónica
	Trastornos mieloproliferativos
5.2 Trastornos sistémicos y metabólicos	Histiocitosis pulmonar de células de Langerhans
	Enfermedad de Gaucher
	Enfermedad por almacenamiento de glucógeno
	Neurofibromatosis
	Sarcoidosis
5.3 Otros	Insuficiencia renal crónica con o sin hemodiálisis
	Mediastinitis fibrosante
5.4 Cardiopatías congénitas complejas	

Fuente: 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(1):1801913).

4. HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

Epidemiología

La hipertensión arterial pulmonar está clasificada como una enfermedad rara, con una incidencia y prevalencia muy variadas según las series, oscilando entre 1,5 a 32 y de 12,4 a 268 por millón de habitantes, respectivamente, en la población general a nivel mundial (25). Por otro lado, uno de los registros con mayor relevancia fue el desarrollado en Francia entre los años 2002-2003; en él se describe una distribución por subtipos clínicos con los siguientes porcentajes: HP idiopática, 39%; conectivopatías, 15%; enfermedades cardíacas congénitas, 11%; hipertensión portal, 10%; fármacos anorexígenos, 10%; VIH, 6%; HP heredable, 4% (26). Su frecuencia es mayor en mujeres que en hombres, con una relación mujeres/hombres entre 1,6:1 y 1,7:1 (27). La edad media de presentación es de 45 años en la serie hispana (28) frente a la media situada entre los 36 y 52 años de otros registros (29). El principal motivo de consulta suele ser la disnea, presentando el 58% de los pacientes una clase funcional NYHA III (28), probablemente secundario al retraso diagnóstico descrito en todas las series, con un tiempo medio de detección de 2 años desde el comienzo de los síntomas (30). No obstante, la supervivencia de los pacientes con HAP ha mejorado notablemente en los últimos años. Mientras que en los años 80, la media de supervivencia era de tres años, actualmente los pacientes sobreviven en un 89%, 77% y 68% en el primer, tercer y quinto año, respectivamente (28). A pesar de ello, la HAP sigue presentando una elevada tasa de mortalidad anual (entre el 5-15% por cada 100.000 habitantes) (31).

Factores de riesgo

La hipertensión arterial pulmonar puede presentarse en diferentes contextos dependiendo de las condiciones clínicas. Y aunque la hipertensión arterial idiopática corresponde a una enfermedad esporádica, sin ningún antecedente familiar de hipertensión arterial o factor desencadenante conocido, se han identificado una serie de factores de riesgo para el desarrollo del resto de subtipos de hipertensión arterial pulmonar, entendiendo como factor de riesgo cualquier factor o condición que se sospecha que desempeña un papel predisponente o facilitador en el desarrollo de la enfermedad. Es el caso de determinadas mutaciones genéticas en la hipertensión arterial hereditaria, diferentes fármacos y toxinas (Tabla 5) y de varias enfermedades asociadas a hipertensión arterial pulmonar como las enfermedades del tejido conectivo, en especial la esclerodermia, la infección por el VIH, la hipertensión portal, las cardiopatías congénitas o la esquistosomiasis (13).

Genética

Los recientes avances en este campo han permitido una mejor comprensión de la patobiología de la hipertensión arterial pulmonar, identificando nuevos objetivos farmacológicos y una mayor información a pacientes y familiares (Figura 3) (32).

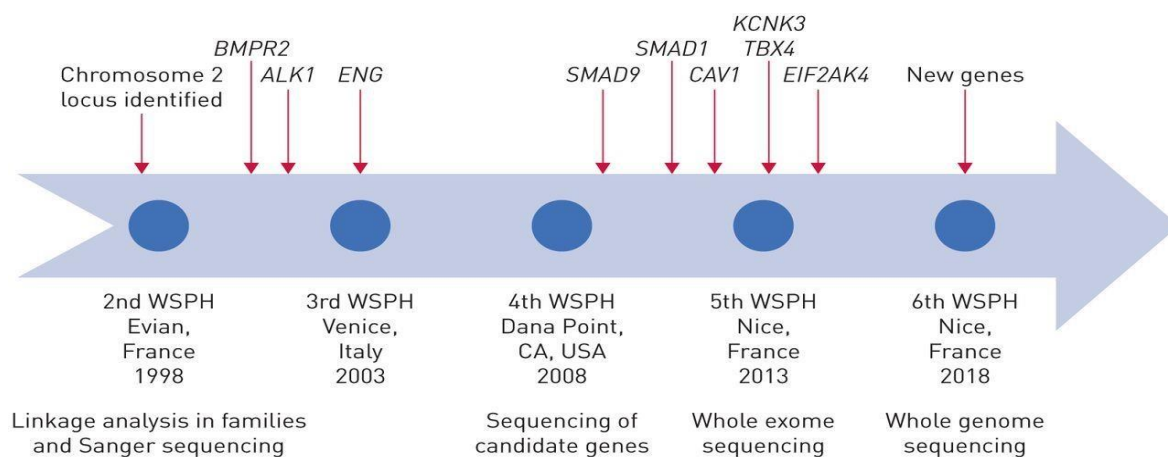


Figura 3. La historia del descubrimiento genético en la hipertensión arterial pulmonar.

Nota: WSPH: Simposio Mundial sobre Hipertensión Pulmonar. (Morrell NW, Aldred MA, Chung WK, Elliott CG, Nichols WC, Soubrier F, Trembath RC, Loyd JE. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2019;53(1):1801899).

Un 6-10% de los pacientes con hipertensión arterial pulmonar presentan antecedentes familiares (33), siendo las mutaciones del gen que codifica el receptor de proteína morfogenética ósea tipo 2 (BMPR2), un miembro de la superfamilia del factor transformante de crecimiento- β (TGF- β) (34), el más implicado: en el 70-80% de las familias con hipertensión arterial pulmonar y en el 10-20% de los casos de hipertensión arterial pulmonar idiopática o esporádica (35).

Así mismo, existen asociaciones específicas con hipertensión arterial pulmonar y otras enfermedades, por ejemplo las mutaciones bialélicas en *EIF2AK4* en el caso de la hemangiomatosis capilar hereditaria y la enfermedad venooclusiva pulmonar, con una herencia autosómica recesiva (36)(37).

En la Tabla 9 se muestra un resumen de los genes notificados hasta la fecha en pacientes con hipertensión arterial pulmonar y en la Tabla 10 un resumen de otros factores descritos y la vía patogénica implicada.

Tabla 9. Clasificación de los genes implicados en hipertensión arterial pulmonar según el nivel de evidencia de su papel causal en la enfermedad.

Mayor nivel de evidencia	Nivel de evidencia más bajo
<i>BMPR2; EIF2AK4; TBX4; ATP13A3; GDF2; SOX17; AQP1; ACVRL1; SMAD9; ENG; KCNK3; CAV1</i>	<i>SMAD4; SMAD1; KLF2; BMPR1B; KCNA5</i>

Abreviaturas: BMPR2: receptor de proteína morfogenética ósea tipo II; BMPR1B: receptor de proteína morfogenética ósea tipo II; EIF2AK4: factor de iniciación de la traducción eucariota 2-alfa quinasa 4; TBX4: Factor de transcripción de T-box Tbx4; ATP13A3: proteínas ATPasa de tipo P; GDF2: factor de diferenciación de crecimiento 2 o proteína morfogenética ósea-9; SOX17: factor de transcripción SOX-17; AQP1: aquoporina-1; ACVRL1: receptor de serina / treonina-proteína quinasa R3; SMAD9, SMAD4 SMAD1: miembros de la familia Smad. ENG: glucoproteína de membrana tipo I (endoglina); KCNK3: miembros de la superfamilia de proteínas del canal de potasio. CAV1: caveolina-1; KCNA5: proteína de canal 5 dependiente del voltaje de potasio. (Morrell NW, Aldred MA, Chung WK, Elliott CG, Nichols WC, Soubrier F, et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J. 2019;53(1):1801899).

Tabla 10. Vías patogénicas y otros factores implicados en hipertensión arterial pulmonar.

Vía patogénica	Factores implicados
Rigidez vascular	Glutaminasa YAP/TAZ
Transición mesenquimal a endotelio	HMG1, TGF-B, BMPR2
Remodelado vascular mediado por pericitos	FGF-2, IL-6, TGF-B
Señalización TGF-β	BMPR2, TNF-alfa, SMURF1, Mir-140-5p
Inflamación e inmunidad	CD20, IL-1B, IL-6, TNF-alfa
Potencial de membrana	KKCK3, Kv1.5
Señalización estrogénica	MiR-29, metabolitos E2
Homeostasis del hierro	Suplementos de hierro

Abreviaturas: YAP/TAZ: coactivadores transcripcionales; HMG1: proteína de alta movilidad; TGF-B: factor de crecimiento tumoral B; BMPR2: receptor de proteína morfogenética ósea tipo II; FGF-2: factor de crecimiento de fibroblastos-2; IL-6: interleucina 6; TNF-alfa: factor de crecimiento tumoral alfa; SMURF1: factor regulador de ligasa ubiquitina; MicroARN-140-5p: producto del gen mir 140; IL-1: interleucina 1; Kv1.5: o KCNA5 canal 5 de potasio dependiente de voltaje. (Albert Barberà J, Blanco I, Callejas Rubio JL, Escribano Subías P, Fonollosa Pla V, García Hernández FJ, et al. Protocolos. Nuevos retos en hipertensión pulmonar. Coordinador Ortega Centeno N, Sociedad Española de Medicina Interna. 2019;1-136. B-5473-2019).

Por otro lado, y aunque pocas son las series publicadas hasta la fecha, existen variaciones genéticas comunes que podrían contribuir a la etiología o curso clínico de la hipertensión arterial pulmonar como los polimorfismos en los genes que comprenden la vía de señalización de la endotelina

(38), las anomalías del metabolismo mitocondrial (39) y las variantes en el metabolismo del estradiol y en los genes del receptor de andrógenos (40).

Entre las utilidades que ofrece el diagnóstico genético se encuentran un mayor conocimiento de determinadas características de la enfermedad que influirán en el tratamiento y pronóstico de la misma, así como un mejor abordaje de los aspectos medicolegales en relación con el paciente y a su deseo reproductivo. En este sentido, las vías moleculares destacadas por los estudios genéticos son ahora objeto de varios enfoques terapéuticos novedosos, como el papel de la terapia inmunosupresora en el tratamiento de la enfermedad pulmonar (41) (42) (43).

Fisiopatología

Consideraciones generales

De una manera sencilla y global, la hipertensión pulmonar puede entenderse como un aumento de presión a nivel de la circulación arterial pulmonar. Esto puede ser debido a un desequilibrio entre factores vasoconstrictores (vc) y vasodilatadores (vd), generando una excesiva vasoconstricción a nivel de la vasculatura pulmonar, como se describe en la hipertensión pulmonar precapilar (44), o deberse al aumento constante de volumen desde las cavidades izquierdas del corazón hacia la circulación pulmonar, como se observa en la hipertensión pulmonar postcapilar (45). En ocasiones, ambos escenarios fisiopatológicos no son excluyentes sino complementarios, como ocurre en los casos mixtos (46).

En la hipertensión pulmonar precapilar, son varios los factores implicados en la vasoconstricción, desde una vasculopatía arterial, propia de la hipertensión arterial pulmonar y los subtipos clínicos que la conforman, a la consecuente remodelación derivada de las neumopatías o los eventos tromboembólicos que sufre el lecho vascular. En todas ellas encontraremos un aumento de las resistencias vasculares arteriales periféricas pero con unos niveles de presión normales en los capilares pulmonares, ya sea dicha presión medida directamente en el capilar pulmonar o indirectamente en el ventrículo izquierdo durante el periodo de diástole (47).

En la hipertensión pulmonar postcapilar el escenario es distinto; en este caso, consecuencia de una cardiopatía izquierda (disfunción diastólica, valvulopatía mitral, etc.), se produce un aumento de volumen y consecuentemente de presión en sentido retrógrado, desde el ventrículo izquierdo pasando por la aurícula izquierda, hacia el capilar pulmonar y la arteria pulmonar. En esta ocasión, las resistencias vasculares serán normales pero la presión del capilar pulmonar estará elevada. Cuando en un paciente

aparecen tanto unas resistencias vasculares como una presión capilar elevadas, entendemos que presenta un mecanismo fisiopatológico mixto o combinado (45) (48) (49).

Finalmente, todos los caminos llegan a Roma, produciéndose un aumento de presión en la arteria pulmonar. Y a partir de aquí entra en juego la unidad ventrículo-arterial.

La unidad ventrículo-arterial la forman el ventrículo derecho (VD), la arteria pulmonar (AP) y el acoplamiento funcional entre ambos. En este sentido, el VD intenta adaptarse a la sobrecarga de presión a expensas de ejercer una fuerza mayor en la sístole para vencer la postcarga que le ofrece la AP. Con el paso del tiempo el VD claudica, apareciendo la insuficiencia ventricular y con ella los primeros signos y síntomas de una insuficiencia cardíaca derecha (disnea, ingurgitación yugular, ascitis y edemas en miembros inferiores) y, posteriormente, de una insuficiencia cardíaca izquierda (hipoxia, hipoperfusión y síncope, propios de un bajo gasto cardíaco), lo que acabará con la muerte del paciente (50).

Mecanismos implicados

En concreto, sobre este proceso común para todas las formas de hipertensión pulmonar, se conoce que la hipertensión arterial pulmonar se caracteriza por una obstrucción mecánica del lecho vascular pulmonar con lesiones típicas como vasoconstricción pulmonar, trombosis in situ, hipertrofia medial y proliferación de la íntima, oclusión de las arterias pulmonares de pequeño y mediano calibre y formación de lesiones plexiformes (51).

Los factores implicados en la misma son los siguientes:

1. Disfunción endotelial

El microambiente local aberrante juega un papel crítico en la iniciación y/o perpetuación de la vasculopatía existente en la hipertensión arterial pulmonar, siendo el endotelio pulmonar la fuente principal de producción de los mediadores claves del remodelamiento vascular, incluidos los factores de crecimiento [factor de crecimiento de fibroblastos (FGF)-2, serotonina (5-HT), angiotensina II (AngII)], y péptidos vasoactivos (NO, PGI₂, ET-1), citoquinas (IL-1, IL-6), quimiocinas, adipocinas y las células inmunitarias locales (52) (53) (54).

Hasta la fecha, tres han sido las vías mejor descritas e implicadas en la disfunción endotelial y la proliferación de células del músculo liso y que constituyen las actuales dianas terapéuticas. En resumen, la disfunción de las células endoteliales de la arteria pulmonar en la HAP se caracteriza por un desequilibrio entre el exceso de vasoconstrictores (vía endotelina-1) y la falta de vasodilatadores (vías del óxido nítrico y prostaciclina), que conduce a vasoconstricción y proliferación.

a. Vía de señalización del óxido nítrico y la fosfodiesterasa

El óxido nítrico (NO) es generado por tres isoformas distintas de sintasas de óxido nítrico (NOS): neuronal (nNOS), inducible (iNOS) y endotelial (eNOS). El NO dilata los vasos sanguíneos, inhibe la adhesión de leucocitos, la agregación plaquetaria, la formación de trombos y la proliferación vascular (55). La biodisponibilidad reducida de NO está asociada con el desarrollo de diferentes enfermedades vasculares, incluida la HAP (56). La disminución de la biodisponibilidad del NO en la HAP se ha relacionado con el aumento de los niveles del inhibidor competitivo endógeno de la eNOS (como la dimetilarginina asimétrica o ADMA), el "desacoplamiento" de la eNOS, la disminución de los niveles de L-arginina, el aumento de la captación de NO por la hemoglobina y las especies reactivas de oxígeno (ROS) (57). La mayoría de los efectos del NO sobre las células musculares lisas (CML), las plaquetas y los miocitos cardíacos están mediados por su activación de la guanilato ciclasa.

Las fosfodiesterasas (PDE) son una superfamilia de enzimas que inactivan el adenosin monofosfato cíclico (AMPc) y el guanosin monofosfato cíclico (GMPc) y tienen diferentes distribuciones tisulares. Entre todas ellas, la PDE-5 se expresa abundantemente en el tejido pulmonar y se regula al alza en la PAH, lo que contribuye a la disfunción endotelial al inactivar el GMPc. Además, se ha observado una regulación positiva de la PDE-1C en las CML hiperproliferativas de la arteria pulmonar en pacientes con HAP (58). Los inhibidores de PDE-5 facilitan los efectos antiproliferativos y vasodilatadores del NO endógeno y representan la razón fundamental para el uso de inhibidores de PDE-5 en HAP (59) (60) (61) (Figura 4).

b. Vía de señalización de las prostaciclinas.

La prostaglandina I₂ o prostaciclina (PGI₂) es un regulador endógeno crítico de la homeostasis vascular. La PGI₂ se produce en las células endoteliales vasculares y actúa sobre las células musculares lisas vecinas, así como sobre las plaquetas y células circulantes (62). PGI₂ es un potente vasodilatador con propiedades antitrombóticas, antagonizando los efectos de tromboxano A₂ (TXA₂) (63). La expresión de la enzima clave para la síntesis de PGI₂, PGI₂ sintasa (PGIS), se reduce en las arterias pulmonares de los pacientes con HAP. Se ha demostrado una disminución de PGI₂ y un aumento de metabolitos urinarios de TXA₂ en pacientes con HAP idiopática (64). La administración de PGI₂ o sus análogos en HP experimental conduce a una disminución de PAPm y RVP (65) (Figura 4).

c. Vía de señalización de la endotelina (ET-1)

ET-1 es un péptido de 21 aminoácidos producido por el endotelio vascular a partir de un precursor debido a la acción de la enzima convertidora de ET-1 (ECE), que se encuentra en la membrana de las

células endoteliales (CE). Además de las CE, las CML (66) y los fibroblastos pulmonares (67) pueden producir una pequeña cantidad de ET-1. La biosíntesis de ET-1 es estimulada por la hipoxia, factores de crecimiento, citocinas, trombina y angiotensina II. ET-1 provoca la contracción de células musculares lisas y su proliferación (68).

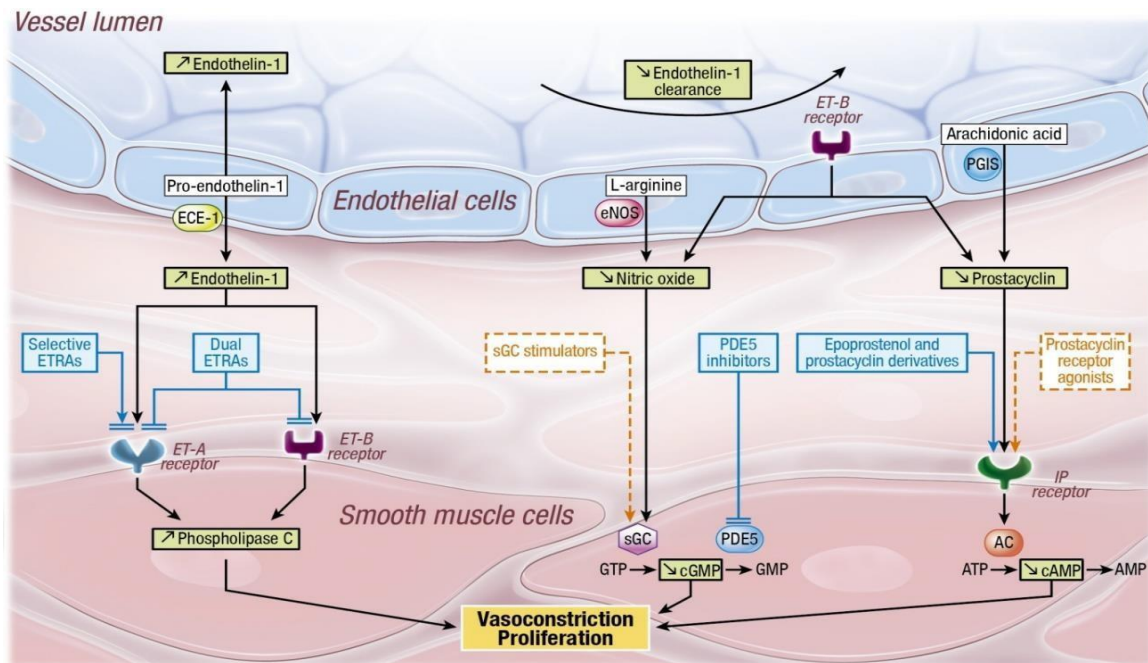


Figura 4. Disfunción endotelial en hipertensión arterial pulmonar y terapias diana terapéuticas actuales y emergentes.

Nota: La disfunción de las células endoteliales de la arteria pulmonar en la hipertensión arterial pulmonar se caracteriza por un desequilibrio entre el exceso de vasoconstrictores (vía endotelina-1) y la falta de vasodilatadores (vías del óxido nítrico y prostaciclina) que conduce a vasoconstricción y proliferación. Los cambios biológicos observados en el entorno de HAP están representados por marcos verdes. Las terapias para la HAP se representan como autorizadas (recuadros azules de línea completa) o enfoques de tratamiento en investigación (recuadros marrones con línea de puntos). Las flechas representan la estimulación del receptor, mientras que las líneas terminadas muestran el bloqueo del receptor. Abreviaturas: AC, adenilato ciclasa; AMPc, AMP cíclico; cGMP, GMP cíclico; ECE-1, enzima convertidora de endotelina 1; eNOS, óxido nítrico sintasa endotelial; ETA, receptor de endotelina tipo A; ETB, receptor de endotelina tipo B; ETRA, antagonistas del receptor de endotelina; IP, prostaglandina I2; PDE-5, fosfodiesterasa tipo 5; PGIS, prostaglandina I sintasa; sGC, guanilato ciclasa soluble. (Montani D, Chaumais MC, Guignabert C, Günther S, Girerd B, Jaïs X, et al. Targeted therapies in pulmonary arterial hypertension. *Pharmacol Ther.* 2014;141(2):172-91)

2. Inflamación y autoinmunidad

Aunque se desconoce la fisiopatología exacta, cada vez hay más pruebas que sugieren un papel importante de la inflamación en la aparición y progresión de la HP humana y experimental (69). Los niveles circulantes de varias citocinas proinflamatorias y quimiocinas (como interleucina (IL)-6, IL-1, factor de necrosis tumoral-TNF-, y la proteína quimioatrayente de monocitos-MCP-1) están elevados en pacientes con HAP idiopática y se correlacionan con un peor pronóstico (70) (71). Las lesiones

vasculares observadas en los pulmones de pacientes con HAP idiopática también son sitios de producción de quimiocinas asociadas con el reclutamiento y la acumulación de células inflamatorias (72). Por otro lado, un estudio reciente ha informado de la presencia de neogénesis linfoide pulmonar, que revela inflamación crónica en la HAP idiopática (73). Además, se han informado autoanticuerpos circulantes anti-CE y anti-fibroblastos en el 10 al 40% de los pacientes con HAP idiopática (74), lo que sugiere un posible papel de la autoinmunidad en la patogénesis de las lesiones vasculares pulmonares de la HAP.

En modelos experimentales de HAP, como la HAP inducida por monocrotalina (MCT) e inducida por hipoxia en ratas, se ha demostrado claramente que la inflamación precede al remodelado vascular pulmonar y a la HAP. Y al contrario, que los corticosteroides y las terapias inmunosupresoras previenen el desarrollo de HP y revierten total o parcialmente las lesiones de HP (75) (76).

Sin embargo, en el humano los tratamientos inmunosupresores o antiinflamatorios mejoran muy raramente los parámetros hemodinámicos y clínicos en condiciones específicas asociadas a la HAP, como el lupus eritematoso sistémico, la enfermedad mixta del tejido conectivo o la enfermedad de Castleman asociada al VIH/HHV8 (77) (78). Y los tratamientos inmunosupresores o antiinflamatorios no tienen ningún efecto en la gran mayoría de los pacientes con HAP, incluidas las afecciones que se sabe están asociadas con trastornos inflamatorios y autoinmunitarios, como la HAP asociada a la esclerosis sistémica (78).

3. Factores de crecimiento

Los receptores de tirosin-quinasa (RTK) son glicoproteínas transmembrana que actúan como receptores de factores de crecimiento, factores neurotróficos y otras moléculas de señalización extracelular y desencadenan señales intracelulares que regulan la proliferación celular, la migración, los cambios metabólicos, la diferenciación y la supervivencia.

En la HAP, se ha prestado especial atención al papel patógeno del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), el factor de crecimiento epidérmico (EGF), el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) y los receptores c-kit cuyas expresiones alteradas y/o el aumento de sus actividades contribuyen a la proliferación y migración excesivas de CML y CE en modelos humanos y experimentales de HP (79) (80).

4. Unidad ventrículo-arterial

La unidad ventrículo-arterial o cardiopulmonar la constituyen tanto el ventrículo derecho como el sistema vascular pulmonar y la interacción entre ambos (50). Durante años, la arteria pulmonar ha

sido la principal protagonista; sin embargo, cada vez son más los estudios que revelan la importancia del ventrículo derecho en la evaluación clínica y en el pronóstico de estos pacientes, constituyendo un marcador determinante de supervivencia (81).

a. Generalidades

La circulación pulmonar, a diferencia de la circulación sistémica, se caracteriza por ser un sistema de alto flujo, baja resistencia y presión, lo que permite el intercambio gaseoso y evita la salida de fluido desde el interior de los vasos sanguíneos al espacio intersticial. Al tratarse de un sistema de bajas presiones, las arterias pulmonares se caracterizan por su fina pared y su capacidad de dilatación y reclutamiento ante un aumento de flujo sanguíneo pulmonar. De igual forma, el ventrículo derecho, a diferencia del izquierdo, también presenta unas finas paredes con el inconveniente de presentar una menor capacidad de respuesta a cambios bruscos de la postcarga (82).

b. Ventrículo derecho

El ventrículo derecho tiene un papel esencial como engranaje entre la circulación pulmonar y la sistémica. Por un lado, debe asegurar una perfusión pulmonar continua y homogénea minimizando las variaciones que puedan ocasionarse por las condiciones de pre y postcarga; y, por otro lado, debe evitar el aumento de la presión venosa central por la posibilidad de congestión venosa sistémica retrógrada. Con todo ello, asegura el intercambio gaseoso y la precarga del ventrículo izquierdo.

Presenta una geometría compleja. En él se diferencian las siguientes partes: Sinus o porción de entrada, que engloba a la válvula tricúspide, las cuerdas tendíneas y los músculos papilares, una porción apical media trabeculada y un tramo de salida, conus o infundíbulo (83). (Figura 5).

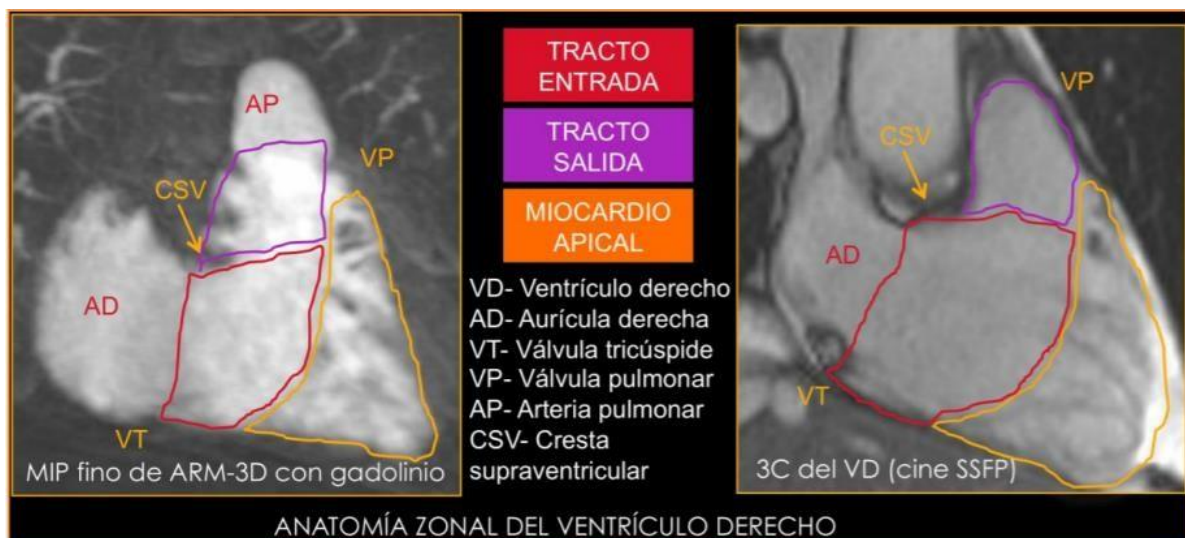


Figura 5. Geometría del VD.

Fuente: Capelastegui Alber A, Astigarraga Aguirre E, de Paz MA, Larena Iturbe JA, Salinas Yeregui T. Estudio del ventrículo derecho mediante resonancia magnética. Radiología 2012; 54:231-45.

Las fibras musculares se disponen en un sistema multicapas. Este entramado de fibras musculares, a modo de banda helicoidal, es crucial en el proceso de contracción ventricular, permitiendo un triple mecanismo contráctil: 1) acortamiento radial del eje corto mediante las fibras transversales de la pared libre, 2) acortamiento longitudinal del eje largo, 3) tracción del VI desde los puntos de anclaje al septo. La contracción longitudinal y la tracción del VI son responsables del 80% del volumen de eyección del ventrículo derecho. (84) (85) (Figura 6).

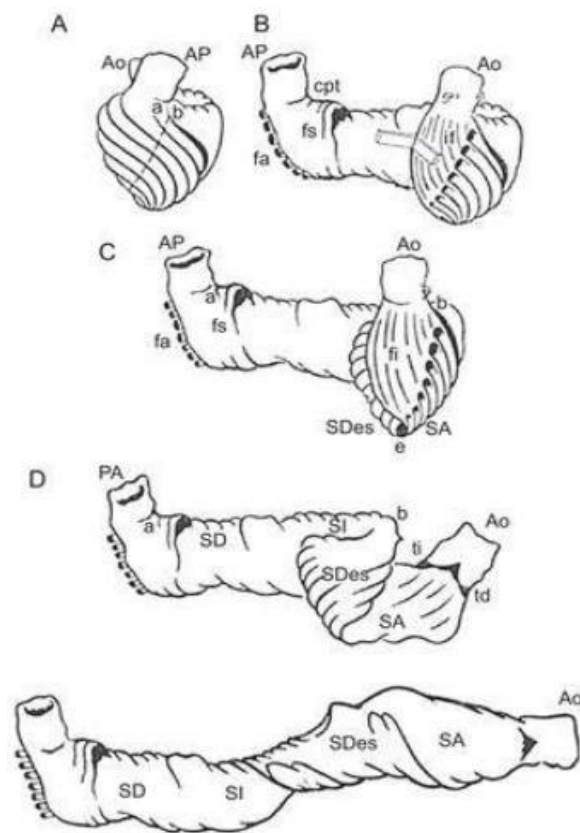


Figura 6. Contracción ventricular.

Nota: Banda miocárdica ventricular. Presentación esquemática de la disección de la banda miocárdica ventricular. Ao: aorta; AP: arteria pulmonar; cpt: cuerda pulmonar-tricuspidéa; fa: fibras aberrantes; fs: fibras septales derechas; fi: fibras intraseptales; SA: segmento ascendente; SD: segmento derecho; SDes: segmento descendente; SI: segmento izquierdo; td: triángulo derecho; ti: triángulo izquierdo. (Poveda F, Gil D, Martí E, Andaluz A, Ballester M, Carreras F. Estudio tractográfico de la anatomía helicoidal del miocardio ventricular mediante resonancia magnética por tensor de difusión. Rev Esp Cardiol. 2013; 66(10):782-90.)

Desde una perspectiva hemodinámica, la función del ventrículo derecho puede comprenderse mediante el análisis del circuito de presión-volumen ventricular (Figura 7).

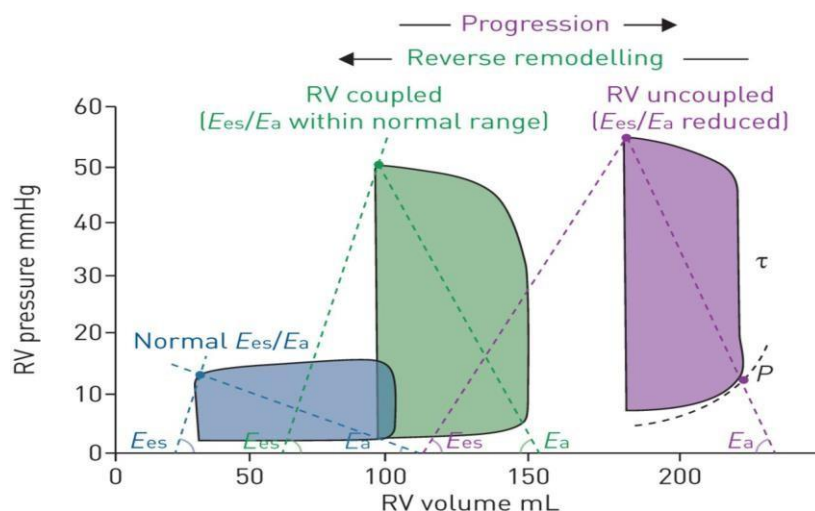


Figura 7. Análisis de presión-volumen del ventrículo derecho (VD).

Nota: Bucles de presión-volumen en tres etapas diferentes: normal (azul), hipertensión pulmonar (verde) e insuficiencia ventricular derecha (violeta). E_{es} : elastancia telesistólica; E_a : elastancia arterial; τ : constante de tiempo de relajación ventricular. La conexión de los puntos de presión telesistólica (P_{es}) - volumen da como resultado la relación P_{es} -volumen y su pendiente es E_{es} . Por otro lado, $P = \alpha (e^{\beta V} - 1)$ describe la relación presión diastólica-volumen donde α y β son constantes de ajuste de curvas. (Vonk Noordegraaf A, Chin KM, Haddad F, Hassoun PM, Hemnes AR, Hopkins SR, et al. Pathophysiology of the right ventricle and of the pulmonary circulation in pulmonary hypertension: an update. Eur Respir J. 2019;53(1):1801900).

Atendiendo a las fases del ciclo cardíaco, la sístole y la diástole, en cada una de ellas se producirán unas determinadas presiones en relación al volumen del ventrículo derecho en ese momento y con ello se producirán unos determinados cambios morfológicos, los cuáles, a su vez, van a depender de las características intrínsecas del ventrículo derecho: contractilidad, rigidez y tiempo de relajación ventricular.

Tanto la contractilidad como la rigidez vienen determinadas por la elastancia ventricular (capacidad de retornar a su forma original una vez suprimido el estímulo deformante).

Mientras que la elastancia sistólica (E_{es}) depende de la fuerza contráctil del miocito y de la masa del músculo cardíaco (hipertrofia), la elastancia en diástole (E_{ed}) depende del volumen telediastólico (86). En un ventrículo derecho normal, podemos observar que la E_{es} aumenta significativamente con el ejercicio, mientras que en el ventrículo derecho con sobrecarga de presión este aumento de elastancia es menor, pudiendo estar ausente en los estadios más avanzados de la enfermedad (87). De igual manera, la función diastólica del ventrículo derecho está estrechamente relacionada con la gravedad de la enfermedad, por lo que la E_{ed} es un marcador subrogado de función diastólica y puede servir como biomarcador pronóstico en la hipertensión pulmonar (88).

c. Sistema vásculo-arterial

El sistema vásculo-arterial, constituido por toda la red de arterias, venas y capilares pulmonares, constituye la postcarga o resistencia impuesta al ventrículo derecho durante las fases de contracción y eyección sistólica del mismo. Dicha carga tiene dos componentes: uno estacionario o fijo, formado por la resistencia vascular periférica total y la presión arterial media, y otro pulsátil, relacionado con la capacitancia o complianza arterial pulmonar, entendida como la capacidad para distenderse y acoger un mayor volumen sin que ello implique un aumento de presión.

Sin embargo, con las mediciones clásicas mediante cateterismo cardíaco derecho, sólo se alcanza a estimar el componente estacionario despreciando al pulsátil, por lo que obtenemos una realidad falseada de la hemodinámica arterial con las implicaciones clínicas que ello conlleva. Por ello, para una adecuada valoración de la postcarga ventricular, hemos de recurrir a la descripción de ambos componentes: las resistencias vasculares pulmonares periféricas y la capacitancia vascular pulmonar, como se deduce de la siguiente ecuación

$$RVP = (PAPm - PCP) / GC$$

$$PAC = VS / PAPp$$

en la que RVP: resistencias vasculares pulmonares, PAPm: presión pulmonar media; PCP: presión de enclavamiento capilar pulmonar; GC: Gasto cardíaco; PAC: complianza de la AP; VS: volumen sistólico; PAPp: presión pulmonar de pulso (89) (90)

Ambos, la RVP y la PAC están inversamente relacionados (Figura 8).

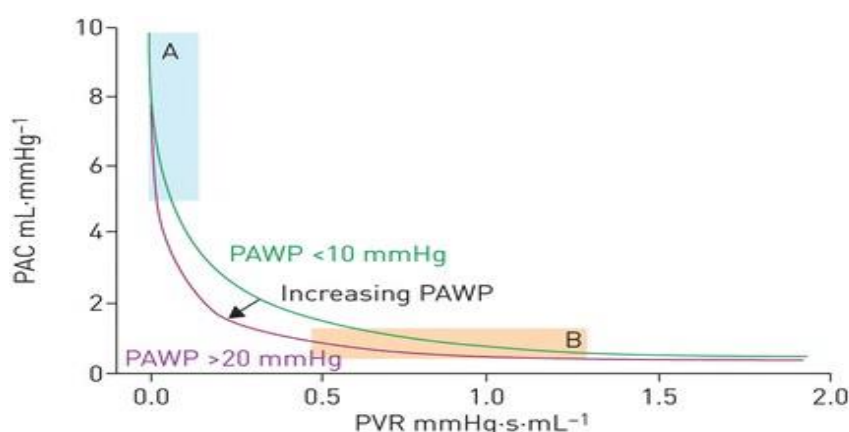


Figura 8. Relación resistencia-distensibilidad

Nota: La relación entre la resistencia vascular pulmonar o periférica (PVR) y la distensibilidad o complianza de la arteria pulmonar (PAC) se caracteriza por un valor constante de tiempo RC (es decir, el producto de $PVR \times PAC$) que se ve afectada por la PAWP o PCP: presión de enclavamiento capilar pulmonar. (Vonk Noordegraaf A,

Westerhof BE, Westerhof N. The Relationship Between the Right Ventricle and its Load in Pulmonary Hypertension. J Am Coll Cardiol. 2017; 69:236-43).

Debido a la relación inversa entre PVR y PAC, en pacientes con enfermedad leve observaremos bajas resistencias y un amplio rango dinámico para la complianza de la arteria pulmonar (zona A en figura 8), mientras que en pacientes con enfermedad avanzada la complianza estará muy reducida frente a lo elevada de las resistencias vasculares (zona B en figura 8). Por lo tanto, la PAC puede ser un marcador con una elevada sensibilidad para detectar cambios en la fase temprana de la enfermedad (91).

d. Acoplamiento ventrículo-arterial

La comprensión del funcionamiento de cada uno de ellos por separado, así como de su funcionamiento conjunto, es fundamental para la comprensión de la fisiopatología de la enfermedad (Figura 9).

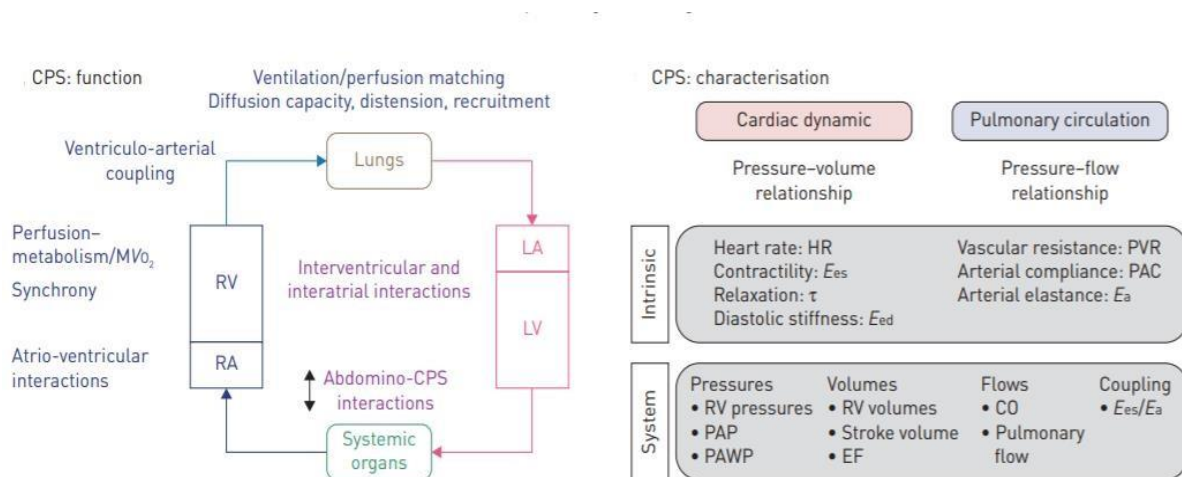


Figura 9. El sistema cardiopulmonar (CPS): función y caracterización.

Nota: MV_{O_2} : consumo de oxígeno del miocardio; RV: ventrículo derecho; RA: aurícula derecha; LA: aurícula izquierda; LV: ventrículo izquierdo; E_{es} : elastancia telesistólica; τ : constante de tiempo de relajación ventricular; E_{ed} : elastancia telediastólica; PVR: resistencia vascular pulmonar; CAP: distensibilidad arterial pulmonar; E_a : elastancia arterial; PAP: presión arterial pulmonar; PAWP: presión de enclavamiento arterial pulmonar; FE: fracción de eyección; CO: gasto cardíaco. Los subsistemas (o unidades: corazón, respectivamente su carga) se caracterizan por su función intrínseca, que puede derivarse de la relación presión-volumen ventricular y de la relación presión-flujo pulmonar. Los parámetros del sistema son el resultado de la interacción cardiopulmonar. (Vonk Noordegraaf A, Chin KM, Haddad F, Hassoun PM, Hemnes AR, Hopkins SR, et al. Pathophysiology of the right ventricle and of the pulmonary circulation in pulmonary hypertension: an update. Eur Respir J. 2019; 53(1):1801900).

Entendemos por acoplamiento ventrículo-arterial (VA) la condición que ocurre cuando la función del ventrículo derecho se adapta a la carga vascular pulmonar, de manera que la transferencia de energía es más eficiente.

Podría decirse que el sistema cardiovascular opera como un sistema cerrado o en serie, de forma que el rendimiento de un sector incide y depende del otro. El ventrículo genera un flujo pulsátil y el sistema arterial lo recibe y distribuye para proveer a la periferia de un flujo sanguíneo continuo. La eficiencia de este sistema puede ser medida y expresada numéricamente analizando el comportamiento de la elastancia ventricular sistólica (E_{es}) y arterial (E_a) en la que E_{es} representa la contractilidad del ventrículo derecho dependiente a su vez de la relación presión-volumen de fin de sístole, mientras que la E_a representa la postcarga del ventrículo derecho tanto del componente estacionario como pulsátil. El cociente entre ambos (E_{es}/E_a) representa la eficiencia ventrículo-arterial, siendo máximo cuando $E_{es}/E_a > 1$ (1 a 2), entendiéndose con ello que se logra el máximo trabajo sistólico con el mínimo consumo de oxígeno (91).

A su vez, existe otro factor más que se halla involucrado en este engranaje, aunque de forma diferente, la interdependencia ventricular. Se conoce como interdependencia ventricular a la influencia que un ventrículo puede ejercer sobre el otro, afectando a su tamaño, forma y relación de curvas de presión-volumen, mediante interacciones mecánicas directas al compartir el septo interventricular, las fibras epicárdicas circunferenciales, las fibras miocárdicas de la pared libre y el espacio pericárdico (92) (93).

e. Mecanismos de adaptación

La sobrecarga crónica de presión o volumen (los cambios de volumen son mejor tolerados) ocasiona un remodelado ventricular derecho, el cual también estará influenciado, no sólo por los cambios de presión o volumen propios de la severidad de la enfermedad vascular, sino también por otros factores como la etiología subyacente, el tiempo de evolución, estados proinflamatorios, factores genéticos y epigenéticos.

La adaptación del ventrículo derecho al aumento crónico de presión representa un fenómeno continuo en el tiempo con un ventrículo derecho adaptado en un extremo y un ventrículo mal adaptado en el otro extremo (Tabla 11).

Tabla 11. Diferencias entre remodelado adaptativo y maladaptativo

	Remodelado adaptativo	Remodelado maladaptativo
Estructura		
Tamaño VD	Normal	Dilatación VD
Masa/volumen VD	Aumentado	Disminuido
Función VD		
Acoplamiento VA	Conservado	Reducido
FEVD	Normal/levemente disminuido	Reducida
NT-proBNP	Normal	Elevado
Metabolismo	Normal	Aumento metabolismo glucosa
Molecular		
MicroRNA 133a	Normal	Reducido
Apelina	Aumentada	Severamente reducido
VEGF	Aumentado	Normal/reducido

Abreviaturas: VD: Ventrículo Derecho; VA: Ventrículo Arterial; FEVD: Fracción de eyección del VD; NT-proBNP: Propéptido Natriurético porción N- Terminal; MicroRNA: micro ácido ribonucleico, VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular. (Vonk-Noordegraaf A, Haddad F, Chin KM, Forfia PR, Kawut SM, Lumens J, et al. Right heart adaptation to pulmonary arterial hypertension: physiology and pathobiology. J Am Coll Cardiol. 2013;62(25 Suppl): D22-33).

Un ventrículo derecho adaptado se caracteriza por ser un ventrículo hipertrófico de forma concéntrica con un volumen sistólico y una función sistólica preservada y presiones de llenado normales. Con el paso del tiempo, esta presión constante genera el desarrollo de una hipertrofia excéntrica, con pérdida de la capacidad de relajación e inicio de una disfunción diastólica. Todo ello genera un aumento excesivo del consumo de oxígeno, disminución de la perfusión miocárdica e isquemia del ventrículo derecho. Finalmente, la capacidad contráctil de las fibras musculares se irá perdiendo, apareciendo entonces una disfunción contráctil progresiva y dilatación ventricular con el objetivo de admitir una mayor precarga para garantizar el gasto cardíaco a pesar de la caída de la fracción de eyección. Como consecuencia de ello, aparece la insuficiencia tricuspídea, la desviación del septo interventricular y la reducción del gasto cardíaco secundaria a una disminución de precarga en las cavidades izquierdas, tanto por el menor volumen sistólico del VD como por la reducción del área de llenado del VI debido al desplazamiento del septo interventricular desde el lado derecho.

Esta pérdida de funcionalidad suele ocurrir de forma progresiva en el tiempo, a medida que avanza la enfermedad. Sin embargo, existen ocasiones en las que la respuesta maladaptativa ocurre en estadios muy precoces de la enfermedad, probablemente influenciada por la variabilidad génica. De ahí que el acoplamiento V-A no sea un parámetro sensible para identificar un estado de enfermedad temprano (94) (95) (Figura 10).

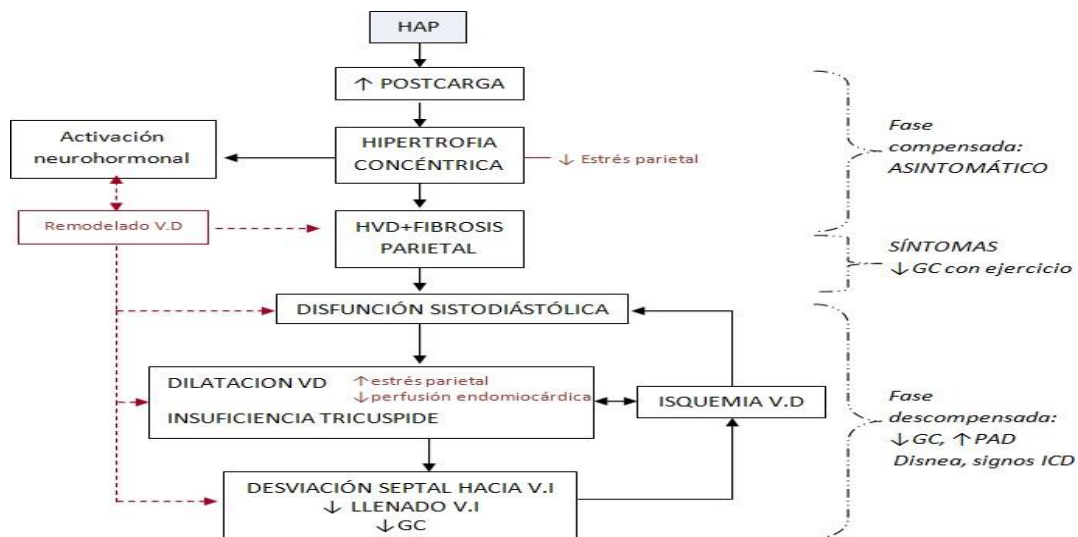


Figura 10. Mecanismos de adaptación en la HAP.

Nota: HAP: Hipertensión arterial pulmonar; VD: ventrículo derecho; HVD: Hipertrofia VD; VI: ventrículo izquierdo; GC: gasto cardíaco; PAD: presión aurícula derecha; ICD: insuficiencia cardíaca derecha. Cedido por la Dra. Carmen Jiménez López-Guarch. Unidad de Imagen Cardíaca. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

Manifestaciones clínicas

Al inicio de la enfermedad la sintomatología es leve e inespecífica y se presenta con el esfuerzo: astenia, debilidad, disnea al ejercicio, disconfort torácico, síncope y, en menor medida, tos (96) (97). A medida que la enfermedad progresa, esta sintomatología estará presente en situación de reposo y se acompañará de signos propios de la insuficiencia cardíaca derecha: edema, ascitis y distensión abdominal (98), presentando a la exploración ingurgitación yugular, hepatomegalia, ruido aumentado del segundo tono y frialdad acra en situación de bajo gasto cardíaco (99).

Así mismo, debemos estar atentos a signos y síntomas menos específicos pero también asociados: hemoptisis, angina o disfonía (99).

Diagnóstico

La hipertensión pulmonar se debe sospechar en cualquier paciente que presente los signos y síntomas expuestos. A continuación presentamos el algoritmo de diagnóstico actual (Figura 11) (100) y el propuesto en el último consenso de Niza (Figuras 12-13) (99).

Es importante añadir que los pacientes presentan una serie de características clínicas y epidemiológicas que nos orientan hacia el posible origen de la hipertensión pulmonar (en caso de padecerla). Realizar un “fenotipado clínico” previo a la solicitud de pruebas y de la puesta en marcha

del algoritmo diagnóstico, resultará de gran utilidad en la búsqueda etiológica de la enfermedad y filiación clínica del paciente, lo que permitirá el mejor manejo terapéutico posible.

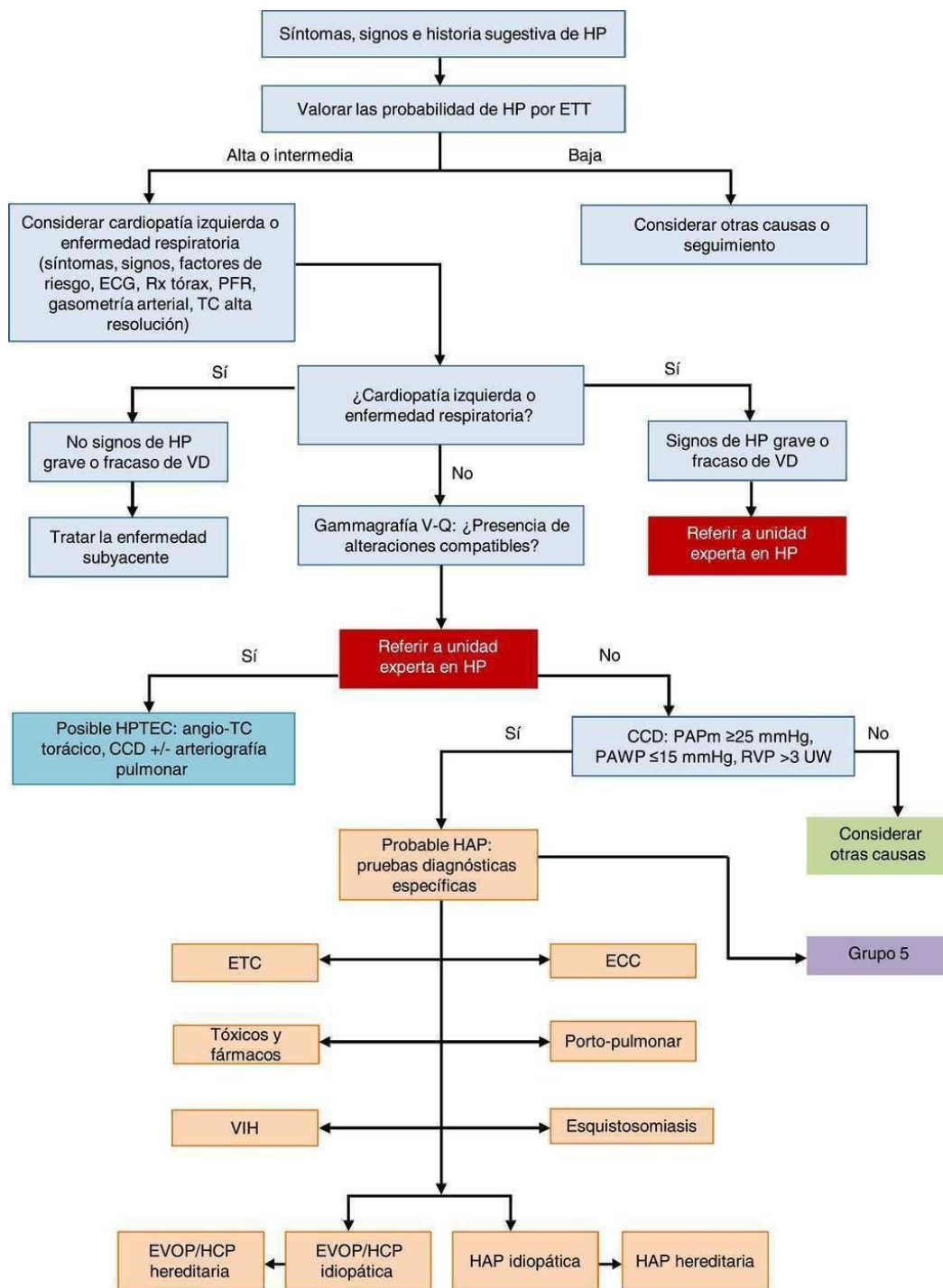


Figura 11. Algoritmo de diagnóstico de HP

Nota: CCD: cateterismo cardiaco derecho; ECC: enfermedad cardiaca congénita; ECG: electrocardiograma; ETC: enfermedades del tejido conectivo; ETT: ecocardiografía transtorácica; EVOP: enfermedad venooclusiva pulmonar; HAP: hipertensión arterial pulmonar; HCP: hemangiomatosis capilar pulmonar; HP: hipertensión pulmonar; HPTEC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica; PAPm: presión arterial pulmonar media; PAWP: presión de oclusión arterial pulmonar; PFR: pruebas funcionales respiratorias; RVP: resistencia vascular

pulmonar; Rx: radiografía; TC: tomografía computarizada; UW: unidades Wood; V-Q: ventilación-perfusión; VD: ventrículo derecho; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana. (Barberà JA, Román A, Gómez-Sánchez MÁ, Blanco I, Otero R, López-Reyes R, et al. Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension: Summary of Recommendations. Arch Bronconeumol (Engl Ed). 2018; 54(4):205-15).

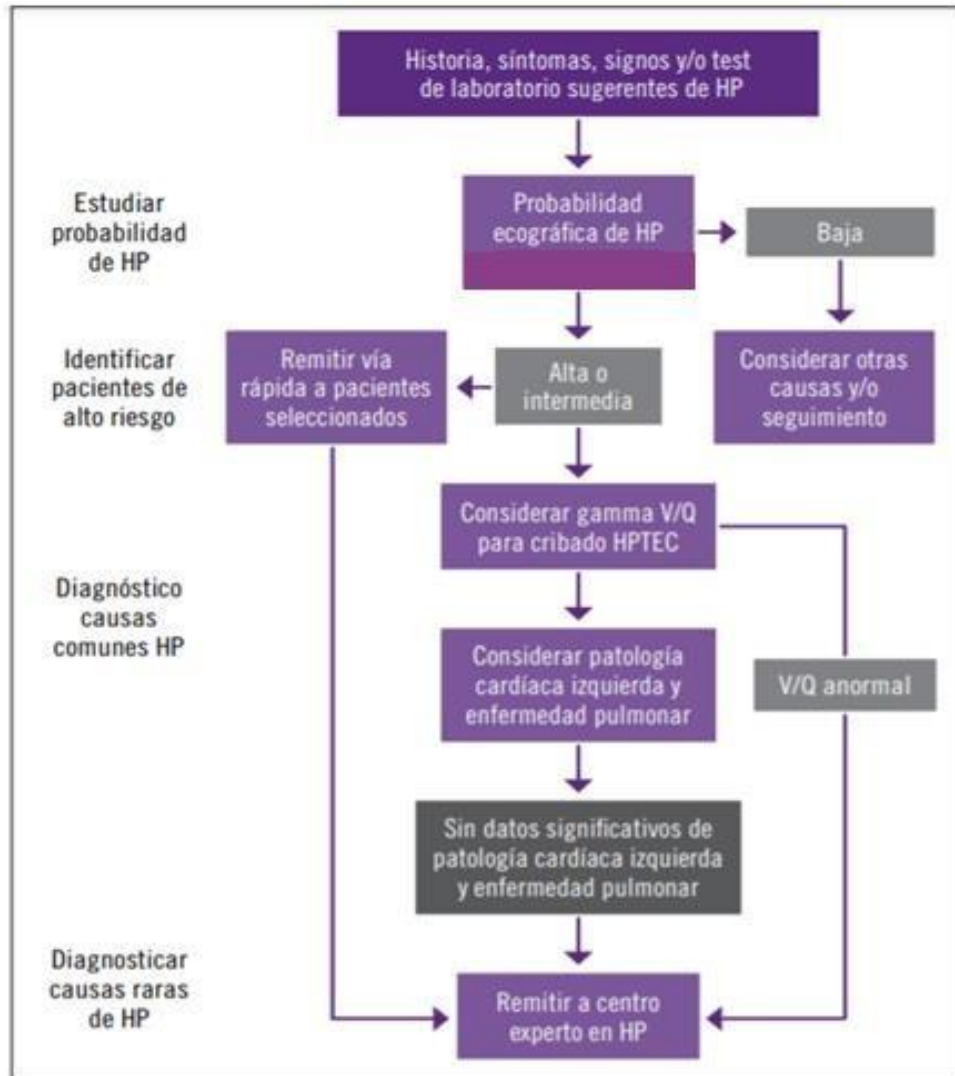


Figura 12. Algoritmo diagnóstico de HP fuera de centro de expertos. Propuesta del 6º WSPH Niza 2018

Nota: Gamma V/Q: gammagrafía de ventilación/perfusión; HP: hipertensión pulmonar; HPTEC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. (Albert Barberà J, Blanco I, Callejas Rubio JL, Escribano Subías P, Fonollosa Pla V, García Hernández FJ, et al. Protocolos. Nuevos retos en hipertensión pulmonar. Coordinador Ortego Centeno N, Sociedad Española de Medicina Interna. 2019;1-136. B-5473-2019).

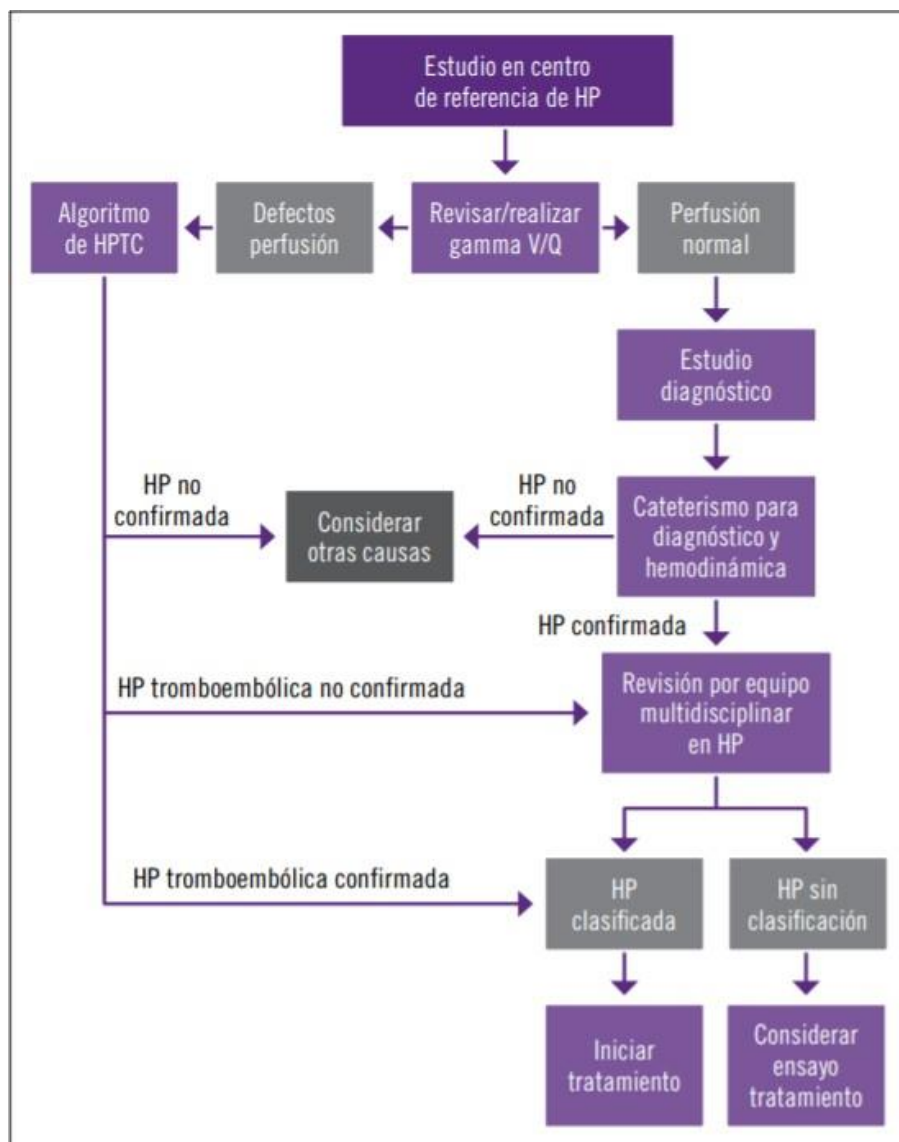


Figura 13. Algoritmo diagnóstico de HP en centros de referencia. Propuesta del 6° WSPH Niza 2018

Nota: Gamma V/Q: gammagrafía de ventilación/perfusión; HP: hipertensión pulmonar; HPTC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. (Albert Barberà J, Blanco I, Callejas Rubio JL, Escribano Subías P, Fonollosa Pla V, García Hernández FJ, et al. Protocolos. Nuevos retos en hipertensión pulmonar. Coordinador Ortego Centeno N, Sociedad Española de Medicina Interna. 2019;1-136. B-5473-2019).

Las pruebas diagnósticas para emplear son las siguientes:

Electrocardiograma: un electrocardiograma normal no excluye la existencia de hipertensión pulmonar. Un electrocardiograma anormal, en el que se detecte la presencia de ondas P pulmonares e hipertrofia de ventrículo derecho, orienta a una enfermedad avanzada (101).

Radiografía de tórax: la dilatación del tronco de la pulmonar es un dato indirecto de hipertensión pulmonar; y de dilatación de ventrículo derecho, el aumento de la silueta cardíaca a expensas de este.

La radiografía de tórax puede ayudar en el diagnóstico diferencial de algunas de las etiologías de la enfermedad (102).

Ecografía abdominal: se trata de una herramienta útil para determinar la presencia de enfermedad hepática y valorar la presencia de hipertensión portal, ambas asociadas a hipertensión pulmonar (103) (104).

Estudios en sangre periférica: permiten, en determinados casos, detectar patologías causales o concomitantes (enfermedades sistémicas o del tejido conectivo, hematológicas, infección por los virus de la hepatitis o de la inmunodeficiencia humana, trastornos de la coagulación o trastornos tiroideos, entre otros) o complicaciones de la misma (elevación de transaminasas por congestión hepática, elevación del NT-proBNP por sobrecarga cardíaca o deterioro de la función renal, por ejemplo) (13).

Pruebas de función pulmonar y gasometría arterial: son útiles para valorar el grado de afectación de las vías respiratorias. Deben incluir la capacidad pulmonar total y la capacidad de difusión del pulmón para el monóxido de carbono (DL_{CO}). Tienen mayor importancia en el despistaje de hipertensión pulmonar secundaria a enfermedades pulmonares; no obstante, descensos notables de la difusión o hipoxemia marcada pueden observarse en la enfermedad venooclusiva/pulmonar y en la esclerodermia (105).

Prueba de esfuerzo cardiopulmonar: es útil en varios escenarios, tanto para aclarar la naturaleza de la limitación al ejercicio en pacientes con una disnea inexplicable, como para evaluar el grado de limitación al ejercicio, respuesta terapéutica y pronóstico de los pacientes diagnosticados de hipertensión pulmonar. Los hallazgos más típicos en los tests de ejercicio cardiopulmonar son la disminución del consumo pico de oxígeno, la presencia de signos de reserva ventilatoria insuficiente, una disminución del umbral anaeróbico y una reducción de la presión de CO_2 al final de la inspiración sin una causa ventilatoria (106) (107).

Test de la marcha de los 6 minutos (TM6M): permite establecer el grado de limitación funcional. La reducción de la saturación arterial de oxígeno $> 10\%$ durante la prueba se asocia con un incremento del riesgo de mortalidad 2,9 veces mayor durante un período medio de 26 meses, así como aquellos que completan una distancia menor de 332 m (108). El TM6M puede verse influenciado por sexo, edad, talla, peso, comorbilidades, alteraciones musculoesqueléticas, necesidad de oxígeno y motivación, de modo que es importante tener dichas condiciones presentes en el momento de su interpretación. El valor absoluto constituye la variable que posee implicaciones pronósticas (109).

Ecocardiografía transtorácica (ETT): el ecocardiograma juega un papel fundamental tanto en el proceso de detección o diagnóstico, permitiendo sospechar la existencia de enfermedad mediante la estimación de la PAPS, así como su origen pre o postcapilar con el cálculo estimado de la PCP. Tiene así mismo un papel en el seguimiento de la enfermedad al permitirnos valorar de una manera no invasiva la función/viabilidad del ventrículo derecho, principal factor pronóstico en esta entidad.

Su valor diagnóstico se basa en la valoración hemodinámica no invasiva a través de diferentes parámetros (110) (111) (112) (113) (114):

- *Presión pulmonar:* La estimación de la presión sistólica pulmonar se realiza calculando el gradiente entre el VD y la AD mediante Doppler continuo, usando la fórmula simplificada de Bernouilli ($PAPS = 4v^2 + PADm$), en ausencia de obstrucción a la eyección del VD, donde v es la velocidad máxima de regurgitación tricúspide. La estimación de la presión de AD media se debe realizar mediante el método de colapsabilidad de la VCI, como se especifica más adelante.

La correlación de la PAPS con mediciones invasivas se describe desde los años 80 y es buena, con coeficientes de correlación entre 0.75 y 0.90.

Por otra parte, los estudios poblacionales han demostrado que los rangos de normalidad de la PAPS estimada por ecocardiografía son amplios, y por eso, en las últimas guías de práctica clínica de hipertensión pulmonar de la ERS/ESC del 2015 se establece la probabilidad de la presencia de HP mediante ecocardiografía como baja, intermedia o alta (Tabla 12).

Tabla 12. Probabilidad ecocardiográfica de hipertensión pulmonar (HP) en pacientes sintomáticos con sospecha de HP

Probabilidad Baja	Velocidad IT ≤ 2.8 m/sg o no medible, sin signos indirectos ecocardiográficos
Probabilidad intermedia	Velocidad IT ≤ 2.8 m/sg o no medible, con presencia de signos indirectos ecocardiográficos Velocidad IT entre 2.9 y 3.4 m/sg, independientemente de signos indirectos ecocardiográficos
Probabilidad Alta	Velocidad IT 2.9-3.4 m/sg con presencia de signos indirectos de HP Velocidad IT ≥ 3.4 m/sg, independientemente de signos indirectos ecocardiográficos

Nota: Ver tabla 12. (Modificado de: 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; 46:903-75.)

Tabla 13. Signos ecocardiográficos que sugieren hipertensión pulmonar (HP) utilizados para evaluar la probabilidad de HP además de la medición de la velocidad de regurgitación tricúspide (indicada en la tabla 12).

A: ventrículos	B: arteria pulmonar	C: vena cava inferior y aurícula derecha
<p>Relación diámetro basal ventrículo derecho / ventrículo izquierdo >1,0</p> <p>Aplanamiento del tabique interventricular (índice de excentricidad del ventrículo izquierdo >1,1 en sístole y/o diástole)</p>	<p>Tiempo de aceleración del Doppler del flujo de salida del ventrículo derecho <105ms y/o muesca mesosistólica</p> <p>Velocidad de regurgitación pulmonar diastólica temprana >2,2m/s⁻¹</p> <p>Diámetro de la arteria pulmonar >25mm</p>	<p>Diámetro de la cava inferior >21mm con disminución del colapso inspiratorio (<50% con inhalación o <20% con inspiración silenciosa)</p> <p>Área auricular derecha (final de la sístole) >18cm²</p>

Nota: Estos signos son el reflejo de los fenómenos adaptativos del VD a la sobrecarga crónica de presión. Los signos ecocardiográficos de al menos dos categorías diferentes (A / B / C) de la lista deben estar presentes para alterar el nivel de probabilidad ecocardiográfica de HP. (Modificado de: 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; 46:903-75.)

- *Presión pulmonar media*: se puede estimar de varios modos mediante ecocardiografía Doppler. Una de ellas es mediante la ecuación PAM pulmonar = 1/3 (PSAP) + 2/3 (PDAP) y otro mediante la ecuación de Bernoulli modificada: $PSVD = 4 V^2 + PAD$. Para ello, se determina el gradiente pico de insuficiencia tricúspide (V) y se le adiciona la presión calculada en aurícula derecha (PAD).

- *Presión de la aurícula derecha media*: se realiza mediante la valoración de los datos morfológicos de dimensión y cambio de calibre con la respiración de la vena cava inferior (VCI). Una VCI <2.1 cm que colapsa >50% sugiere presión AD normal (rango 0-5mmHg, recomendado estimar en 3mmHg); una VCI <2.1 cm que colapsa <50% sugiere elevación de presión AD (rango 10-20 mmHg, recomendado estimarla en 15mmHg). Otros parámetros como el abombamiento del septo interauricular hacia la aurícula izquierda o la dilatación de las venas suprahepáticas son datos indirectos de PADM >10mmHg.

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

Se ha descrito que la ratio entre ambos parámetros >0.02 , tiene gran sensibilidad y especificidad para detectar unas RVP >6 uW.

- *Variables de aproximación al diagnóstico etiológico:* Parámetros sencillos como el tamaño de la aurícula izquierda (>40 mm en eje paraesternal longitudinal), la existencia de disfunción diastólica, con estimación de la presión de enclavamiento pulmonar elevada mediante Doppler (relación E/Ea mitral >15) o mediante la ecuación $PCP = (E/e'_{lateral}) \times 1.24 + 1.9$; la ausencia de *notch* mesosistólico en la curva del flujo (Doppler) de eyección de VD, o la ausencia de remodelado adverso marcado de VD (no rectificación del septo interventricular) hacen sospechar del origen izquierdo de la HP.

En lo referente a sus variables pronósticas, la mayoría de las medidas de la ecocardiografía que tienen valor pronóstico reflejan el nivel de remodelado patológico y disfunción de sus cavidades derechas. Debemos tener en cuenta:

- *La PAPS:* el aumento aislado de la PAPS no se relaciona necesariamente con un empeoramiento, de igual modo que un descenso de la PAPS tampoco se relaciona necesariamente con una mejoría clínica. Se trata de una medición de la postcarga que está afectada por la contractilidad del VD y la precarga.

- *Área de la AD:* es un predictor simple y reproducible de mortalidad y trasplante pulmonar. Así, un área de AD $<18\text{cm}^2$ confiere un riesgo bajo de progresión de enfermedad o muerte; un área entre 18 y 26cm^2 confiere un riesgo intermedio y un área $>26\text{cm}^2$ confiere un riesgo alto.

- *Variables pronósticas del VD:*

DTDVD: diámetro telediastólico del VD.

TAPSE: refleja el acortamiento longitudinal de la pared libre del VD (disminuye si hay disfunción sistólica del VI) y ha demostrado tener validez pronóstica. Su valor normal es >17 mm.

Índice de Tei: representa la relación entre la suma de los tiempos de contracción- relajación y el tiempo de eyección. Conforme avanza la disfunción del VD se produce un aumento del índice de Tei. Su punto de corte está en 0.83.

Doppler tisular: las velocidades del tejido miocárdico se pueden medir mediante el Doppler tisular, y son otro índice indirecto de contractilidad. La velocidad máxima en sístole del anillo tricúspide (plano apical 4C) disminuida ($<8.8\text{cm/sg}$) se correlaciona con una FE $<45\%$ con una alta

sensibilidad y especificidad. El tiempo de relajación isovolumétrica (IVRT) puede medirse a partir del DTI pulsado del anillo tricúspide (tiempo desde el final de la onda S hasta el inicio de la onda E'). Un valor >3ms indica disfunción del VD; el incremento es proporcional a la elevación de la PAPS.

Strain y strain rate: representan el grado de deformación miocárdica (*strain*) y la velocidad de deformación (*strain rate*) durante la sístole. Se trata de un parámetro de valoración de la función sistólica global. En términos generales, unos valores de SGL $\geq 20\%$ sugieren una función anormal del VD. Su validez pronóstica ha sido demostrada.

El *acoplamiento VA (VAC)*: la condición que ocurre cuando la función del ventrículo derecho se adapta a la carga vascular pulmonar de manera que la transferencia de energía es más eficiente. Se estima mediante la ratio TAPSE/PAPS, un parámetro pronóstico significativo en pacientes con HAP y que se asocia con la hemodinámica y la clase funcional.

Existen otros marcadores pronósticos medibles por ecocardiografía:

Tiempo de desaceleración de la arteria pulmonar (PAAT): La arteria pulmonar puede tener diversos grados de dilatación según la gravedad, y así mismo distintos grados de insuficiencia pulmonar. Una disminución del tiempo de aceleración del flujo en la arteria pulmonar (menor de 80 ms) refleja alta probabilidad de hipertensión pulmonar y es un marcador indirecto de ésta cuando no es posible el cálculo de la PSAP (no se puede determinar insuficiencia tricúspide).

La interdependencia ventricular: La estrecha relación entre ambos ventrículos juega un papel muy importante en el deterioro de la función sistólica derecha y en la disminución del gasto cardiaco. Varios índices han demostrado tener significación pronóstica:

- *Índice de excentricidad* (en sístole y en diástole) del VI: mide el grado de aplanamiento y compresión del septo interventricular hacia el VI, que es un reflejo del remodelado tan importante del VD. Su valor normal es 1 (esférico), y todo valor mayor de 1 es patológico.
- *Ratio áreas VD/VI en diástole:* es una expresión del mismo concepto descrito anteriormente, y también ha demostrado tener significación pronóstica.
- *Derrame pericárdico.* Su presencia es dato de mal pronóstico
- *Insuficiencias valvulares (tricúspide y pulmonar)*

Gammagrafía de ventilación/perfusión (V/P): su utilidad queda reducida al despistaje de enfermedad tromboembólica crónica, primera prueba indicada para el diagnóstico de esta entidad; la

presencia de áreas bien ventiladas y mal perfundidas es característica de enfermedad tromboembólica (115).

Tomografía axial computarizada de tórax (TAC): su interés radica, por un lado, en la descripción de datos indirectos de hipertensión pulmonar como agrandamiento de la arteria pulmonar principal (diámetro ≥ 29 mm) o una relación arteria pulmonar principal / diámetro de la aorta ascendente ≥ 1 , y por otro, en su utilidad como herramienta de diagnóstico diferencial, ofreciendo información en la enfermedad tromboembólica crónica sobre la localización de los trombos. Así mismo, resulta útil para determinar la presencia de afectación del parénquima pulmonar, sirviendo en la discriminación entre hipertensión arterial pulmonar o hipertensión pulmonar asociada a enfermedades respiratorias (116).

Resonancia magnética nuclear (RMN): Ofrece ventajas sobre otras herramientas al describir estados morfológicos y funcionales de la unidad cardiopulmonar, tanto del ventrículo derecho como de la arteria pulmonar. Por otro lado, puede ser complementaria a otros estudios cuando existen dudas sobre un componente de cardiopatía isquémica o enfermedad tromboembólica y/o cuando no pueden realizarse estudios con contraste. En pacientes con sospecha de HP, la presencia de realce tardío de gadolinio y una distensibilidad arterial pulmonar reducida asociada a flujo retrógrado tienen un alto valor predictivo para la identificación de la HP (117).

Cateterismo cardíaco derecho (CCD): es la única prueba confirmatoria de hipertensión pulmonar y, por tanto, necesaria tanto en la hipertensión arterial pulmonar como en la hipertensión tromboembólica crónica donde están disponibles terapias específicas (18). Su papel en la hipertensión pulmonar secundaria a patología cardíaca o patología pulmonar no es exigible, aunque sí recomendable (118). Además de su utilidad diagnóstica, permite valorar la gravedad de la enfermedad y las respuestas a los tratamientos. Una variante asociada a dicho estudio es el test de vasorreactividad, cuya indicación está limitada a hipertensión arterial idiopática, heredable o asociada a sustancias tóxicas (119), con el fin de determinar quiénes son elegibles para el tratamiento con dosis altas de bloqueadores orales de los canales de calcio (BCC). Una respuesta positiva a la prueba de vasorreactividad se define como una reducción de la PAPm ≥ 10 mmHg en comparación con el valor basal y un valor absoluto de la PAP media ≤ 40 mmHg con un aumento o mantenimiento del GC (13) (Tabla 6).

El CCD debe realizarse en reposo, en circunstancias de euvolemia y a través de la vena yugular interna derecha mediante un catéter de Swan Ganz con el consiguiente avance progresivo a través de las cavidades cardíacas y el registro de las presiones en AD (PAD), en VD (PVD), en la AP, tanto en sístole (PAPS) como en diástole (PAPD), y en el capilar pulmonar (PCP) (120).

La PAPm se calculará mediante $2PAP + PAs/3$. Para medir la PCP, debe inflarse el globo completamente (1,5 ml) mientras se encuentra en la AP principal y luego avanzar lentamente hasta que se pueda visualizar un trazo de cuña en el monitor. En teoría, después de que el balón ocluya una rama de la AP de tamaño medio, hay una columna continua de sangre desde la AP hasta el VI durante la diástole. Por lo tanto, la PCP se considera un sustituto de la presión auricular izquierda o la presión telediastólica del VI (121). Por otro lado, se debe calcular el GC midiendo el flujo sanguíneo pulmonar, tanto por el método de Fick como por el de termodilución (TD). También debe calcularse el índice cardíaco y la RVP, tanto por TD como por Fick: $RVP = (mPAP - PCP) / GC$ (122).

Por otro lado, el diagnóstico diferencial entre el Grupo 2 y el Grupo 1 puede ser difícil en pacientes con disfunción diastólica del VI aislada o en aquellos con una PCP o una presión telediastólica del VI normal debido al tratamiento con diuréticos. El ejercicio o la prueba de fluidos para descubrir la HP debida a la cardiopatía izquierda en pacientes con riesgo y la PCP en el límite superior de la normalidad (13-15mmHg) podrían considerarse en el momento del CCD en aquellos pacientes con factores de riesgo de cardiopatía izquierda (123).

En definitiva, para el diagnóstico hemodinámico de la HP y sus subtipos debemos tener en cuenta que se requieren la medición exacta de la PAP, la PCP, el GC y el cálculo de la resistencia vascular pulmonar (RVP). (Tablas 1 y 2).

Biomarcadores séricos: sin duda constituyen una herramienta emergente, aunque a día de hoy su poder está más en relación con su valor pronóstico (ver en siguiente sección). Se necesitan más estudios para valorar su utilidad en la detección precoz y en el diagnóstico diferencial de la hipertensión pulmonar.

Test genéticos: suponen una herramienta novedosa que está permitiendo un diagnóstico más acertado de un gran pool de pacientes, mayor información pronóstica de los mismos y por ende un mejor manejo terapéutico (124). Así mismo, actualmente son el blanco de varias dianas terapéuticas en estudio (ver sección genética en fisiopatología).

Tratamiento

En los últimos años, el tratamiento de esta patología ha evolucionado considerablemente logrando importantes mejoras sobre la sintomatología en general y en el deterioro clínico causado por esta enfermedad, así como un aumento de supervivencia.

El objetivo terapéutico es alcanzar un estado de bajo riesgo, el cual está asociado a una buena capacidad de ejercicio, una mejor calidad de vida, una buena función del VD y un bajo riesgo de mortalidad.

a) Medidas generales:

- No realizar actividad física de gran intensidad, pero sí ejercicio, dentro de los límites que la sintomatología les permita.

- Evitar la exposición a la hipoxia y la altitud si la presión arterial de oxígeno (PaO₂) es menor de 60 mmHg (o su equivalente, saturaciones menores del 90%), valorando oxigenoterapia en los vuelos de pacientes con clase funcional III- IV.

- Evitar el embarazo en pacientes en situación de alto riesgo, debido a la asociación con una elevada tasa de mortalidad en pacientes con HAP.

- Vacunación contra la gripe, neumococo y SARS-CoV2 (125).

- Debido al mayor riesgo quirúrgico, se recomienda valoración preanestésica por un equipo experto y aunque no está claro qué forma de anestesia es preferible, la epidural es probablemente mejor tolerada que la anestesia general.

- Asesoramiento genético en paciente y familiares para planificación familiar (13)

b) Terapias no específicas:

- La anticoagulación, cuya evidencia es escasa pues los datos de los registros y ensayos no son concluyentes y el potencial beneficio deriva de datos retrospectivos de un solo centro. En función de ello podría recomendarse en pacientes con HAP idiopática, hereditaria y secundaria a anorexígenos, así como en pacientes que reciben tratamiento con prostaglandinas i.v. El papel de los anticoagulantes de acción directa se desconoce.

- Diuréticos de asa, en insuficiencia cardíaca descompensada por sobrecarga hídrica como tratamiento sintomático y antagonistas del sistema renina angiotensina aldosterona (126).

- Oxigenoterapia, si PaO₂ < 60 mmHg, para alivio sintomático; no hay datos que apoyen un beneficio a largo plazo.

- En el caso de taquiarritmias, se prefiere la cardioversión al ritmo sinusal y el uso de digoxina frente al empleo de betabloqueantes siempre que sea posible. La persistencia de fibrilación auricular está asociada a un aumento de mortalidad en esta población.

- Suplementos de los déficits de hierro y control de la anemia (13).

c) Terapias específicas:

- Sólo han demostrado beneficio en la HAP y la HPTEC.

- Existen tres vías de acción, la vía de la endotelina, la vía del NO y la vía de la prostaciclina. Los fármacos que actúan sobre estas vías pretenden contrarrestar la vasoconstricción existente en pacientes con HP (Figura 14). Todos asocian una mejoría de la clase funcional, de la capacidad al ejercicio, de la función del VD y de la hemodinámica pulmonar. Sólo la terapia con prostaglandinas sistémicas ha demostrado aumento de supervivencia (13).

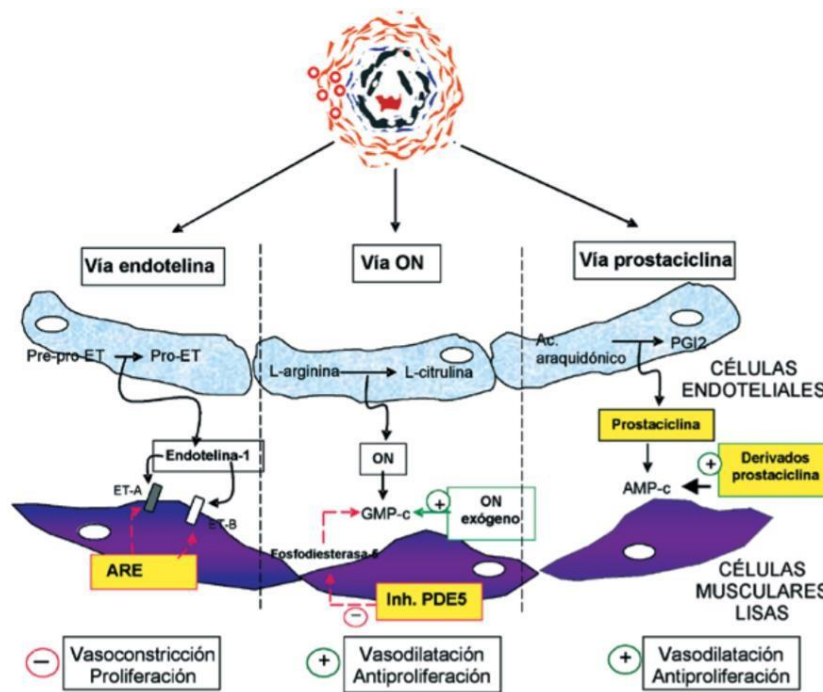


Figura 14. Vías fisiopatológicas que orientan a los objetivos terapéuticos en la hipertensión arterial pulmonar (HAP).

Nota: Arriba: sección transversal de una arteria pulmonar pequeña (< 500 μm) de un paciente con HAP severa. AMP-c: adenosina monofosfato cíclico. ARE: antagonista de los receptores de la endotelina. GMP-c: guanosina monofosfato cíclico. ET: endotelina. ETA y ETB: receptores A y B de la ET. ON: óxido nítrico. PDE5: fosfodiesterasa tipo 5. PGI2: prostaglandina I2. (Mazzei JA. Mecanismos fisiopatológicos involucrados y diagnóstico de la hipertensión arterial pulmonar. Insuficiencia cardiaca 2009; 4(1), 3-10).

En la vía de endotelina, se usan fármacos que inhiben el receptor de esta. Entre ellos se encuentran Bosentan, Macitentan o Ambrisentan (13). Los principales efectos secundarios a destacar serían la alteración de la función hepática en el caso de Bosentan, por lo que se recomiendan controles habituales de la misma (127).

En la vía del NO, puede actuarse sobre dos mecanismos: la inhibición de la fosfodiesterasa 5 o la estimulación de la guanilato ciclasa (13). Para contrarrestar la desregulación de la vía del NO, los inhibidores de la PDE5, como Sildenafil y Tadalafil, evitan la degradación del GMPc; y los estimuladores de la guanilato ciclasa, como Riociguat, aumentan la síntesis de este. Entre los principales efectos secundarios de los inhibidores de la PDE5 se encuentran cefalea, rubor, epistaxis; y entre los efectos secundarios de los estimuladores de la GC, la epistaxis (128) (129) (130). Ambas vías de acción no deben bloquearse de manera conjunta pues los estudios no han informado de ningún beneficio añadido al doble bloqueo, sino más bien del potencial sumatorio de los efectos secundarios (131).

En la vía de las prostaciclinas, contamos con fármacos análogos de las mismas que cubrirán el déficit de éstas en los pacientes con HP (132). Existen diferentes formatos de comercialización: inhalados como el Iloprost (133), oral como el Selexipag (134), en infusión subcutánea (sc) como el Treprostinil (135) y en infusión intravenosa (iv) como el Epoprostenol (136) (137). Todos ellos aumentan los niveles de prostaciclinas para combatir la vasoconstricción.

Un subgrupo farmacológico diferente es el compuesto por los bloqueadores de los canales de calcio (BCC), agentes vasodilatadores indicados en pacientes con una respuesta positiva al test de vasodilatación de óxido nítrico inhalado. Entre ellos figuran nifedipino, diltiazem y amlodipino. Los factores limitantes para el aumento de la dosis suelen ser la hipotensión sistémica y el edema periférico. En algunos casos, la combinación de BCC con los fármacos aprobados para la HAP es necesaria debido a un mayor deterioro clínico en caso de intentos de retirada de los BCC. La respuesta vasodilatadora no parece predecir una respuesta favorable a largo plazo al tratamiento con BCC en pacientes con HAP asociada a la CTD, el VIH, la hipertensión porto-pulmonar (HPP) y la enfermedad venooclusiva pulmonar (PVOD) (13) (138).

Se considera adecuada la combinación de varios fármacos. Dicha combinación se puede aplicar secuencialmente o inicialmente, en función de la categoría de riesgo del paciente al diagnóstico (Figura 15) (139).

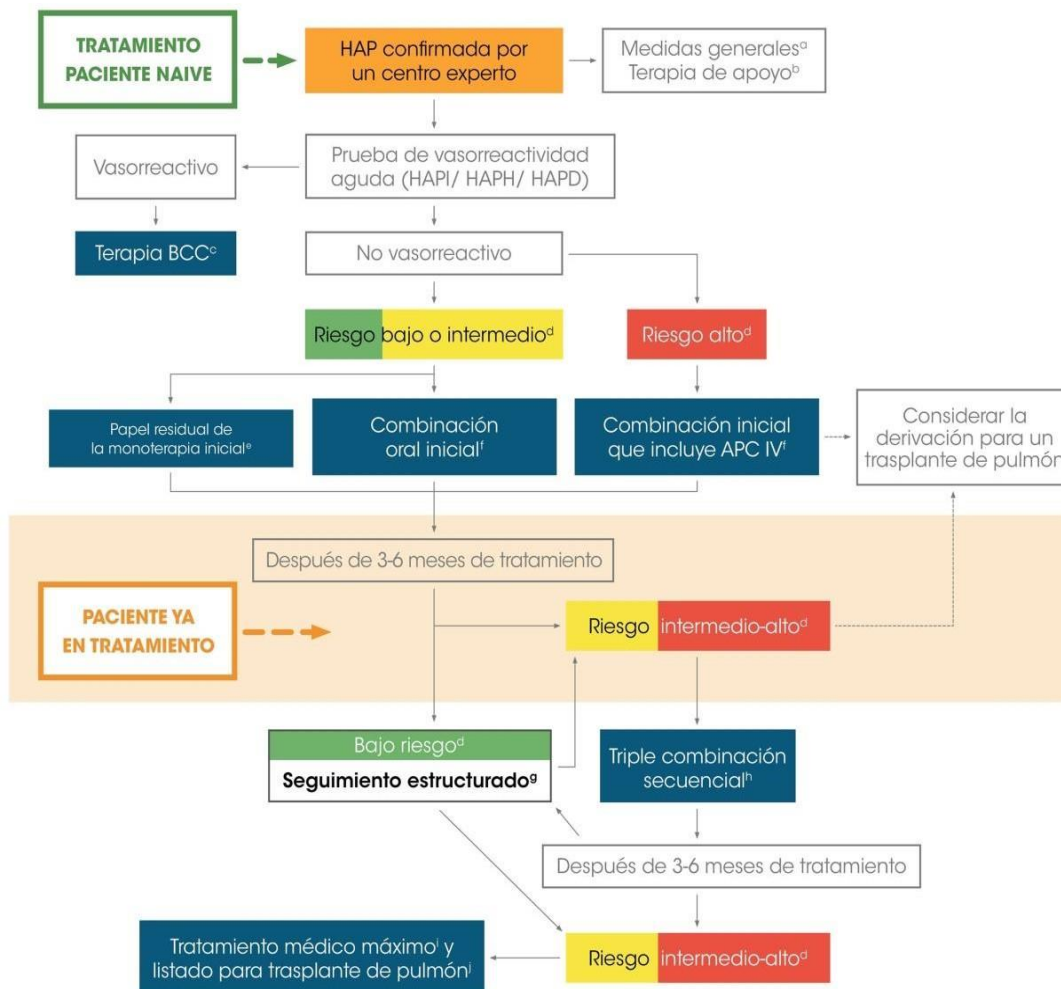


Figura 15. Algoritmo de tratamiento HAP.

Nota: HAP: Hipertensión arterial pulmonar; HAPI: HAP idiopática; HAPH: HAP hereditaria; HAPD: HAP inducida por drogas; BCC; bloqueadores de los canales de calcio; APC: análogos de prostaglandinas. (Humbert M, Farber HW, Ghofrani HA, Benza RL, Busse D, Meier C, et al. Risk assessment in pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2019; 53(6):1802004).

El algoritmo de tratamiento de la HAP no se aplica a pacientes de otros grupos clínicos y, en particular, no se aplica a pacientes con HP asociada al grupo 2 (enfermedad del corazón izquierdo) o al grupo 3 (enfermedades pulmonares) (13) (139).

A pesar de los avances en el tratamiento de la HAP, la limitación funcional y la supervivencia de estos pacientes siguen siendo insatisfactorias. Por ello se están explorando otras estrategias terapéuticas contra diferentes mecanismos de regulación. Una nueva molécula y con resultados prometedores en un grupo seleccionado de pacientes con HAP del grupo 1 es Sotatercept. Se trata de una proteína de fusión del receptor de la activina IIA que consta de un dominio del receptor fusionado al dominio Fc de la IgG I humana. Actúa inhibiendo el factor transformante de crecimiento beta (TGFβ), implicado en el equilibrio de la señalización del receptor de la proteína morfogenética ósea tipo II

(BMPR-II) y el factor de diferenciación de crecimiento 11 (GDF-11 y activina B). Los resultados preliminares del ensayo Pulsar revelaron que el tratamiento con sotatercept redujo la resistencia vascular pulmonar entre los pacientes con hipertensión arterial pulmonar que estaban recibiendo una terapia de base estable, incluida la terapia de infusión de prostaciclina. También se observaron mejoras concordantes desde el inicio en el test de marcha de 6 minutos y los niveles de NT-proBNP. Ensayos adicionales, incluido un ensayo de fase 3, están en curso o planificados (140).

Finalmente, en la actualidad el trasplante pulmonar constituye la terapia más específica y definitiva entre las existentes. Indicada en pacientes con HP grave siempre y cuando el tratamiento médico no sea suficiente y la situación clínica del paciente en términos de riesgo/beneficio lo permita. Se suele proponer para una minoría de pacientes y los beneficios a largo plazo siguen siendo poco esperanzadores, con una tasa de supervivencia a los 5 años de la operación de ~50%, siendo en ocasiones la derivación tardía la principal causa de estos resultados mejorables (13) (141).

5. HIPERTENSIÓN PULMONAR POR CARDIOPATÍAS IZQUIERDAS

Definición

Como se comentó anteriormente, se define hipertensión postcapilar aislada a la presencia de una PAPm >20-25mmHg, con una presión telediastólica del ventrículo izquierdo (PTDVI) o, su equivalente, la PCP, >15mmHg y una RVP <3uW e hipertensión pulmonar postcapilar mixta o combinada a dicha situación pero con un incremento de las RVP >3uW en presencia de insuficiencia cardíaca o enfermedad valvular mitral o aórtica (13). La terminología basada en la diferencia de gradiente transpulmonar (DPG = PAP diástole – PCP) para diferenciar a la HP aislada de la combinada ha sido eliminada en el último consenso (118).

Epidemiología

La HP secundaria a cardiopatías izquierdas constituye la principal causa de HP; no obstante, su prevalencia es difícil de estimar debido a los distintos criterios y técnicas diagnósticas empleados. La prevalencia de HP aumenta en una cardiopatía izquierda particular con el avance de la clase funcional. Es más común en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada (HF-PEF), aunque también se presenta en los casos de fracción de eyección reducida y en las valvulopatías cardíacas (142).

Factores de riesgo

A continuación se exponen aquellos factores de riesgo o condiciones asociadas al desarrollo de una hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatía izquierda (118).

Tabla 14. Factores de riesgo asociados a HP secundaria a cardiopatía izquierda.

Característica	Alta probabilidad	Probabilidad Intermedia	Baja probabilidad
Edad	> 70 años	60 a 70 años	< 60 años
Obesidad, hipertensión sistémica, dislipemia, intolerancia a la glucosa / diabetes	> 2 factores	1-2 factores	Ninguno
Intervención cardíaca previa #	Sí	No	No
Fibrilación auricular	Permanente	Paroxística	No
Enfermedad estructural izquierda	Presente	No	No
ECG	BCRI o HVI	HVI ligera	Normal o signos de sobrecarga del VD
Ecocardiografía	Dilatación AI; IM>2	Sin dilatación de AI; IM<2	Sin dilatación de AI; $E / e' < 13$
Ergoespirometría	Elevación ligera VE/CO2 <i>slope</i> ; ventilación oscilante	Elevación VE/CO2 <i>slope</i> o ventilación oscilante	VE/CO2 <i>slope</i> alta; No ventilación oscilante
Resonancia magnética cardíaca	<i>Strain</i> AI o AI / AD > 1		Ausencia anomalías AI

Abreviaturas: AD: aurícula derecha; AI: aurícula izquierda; BCRI: bloqueo completo de rama izquierda; ECG: electrocardiograma; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; IM: insuficiencia mitral; RNM: resonancia magnética; VD: ventrículo derecho; VE/VCO2 *slope*: pendiente ventilación minuto/producción de dióxido de carbono. (Vachiéry JL, Tedford RJ, Rosenkranz S, Palazzini M, Lang I, Guazzi M, et al. Pulmonary hypertension due to left heart disease. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801897).

Fisiopatología

Como comentamos en el apartado de aspectos generales de la fisiopatología, la HP secundaria a cardiopatía izquierda se desarrolla en respuesta a una transmisión pasiva retrógrada de las presiones de llenado, impulsada principalmente por la función diastólica del ventrículo izquierdo (VI), potenciada por la regurgitación mitral inducida por el ejercicio y la pérdida de la distensibilidad de la aurícula izquierda (AI) y por lo tanto un aumento de la PCP y la PAP tanto en reposo como durante el ejercicio (45). Bien es cierto que podemos hablar de dos mecanismos, dependiendo de la fase de la enfermedad: transmisión pasiva, propia de la HP postcapilar aislada, y un fenómeno más tardío caracterizado por la presencia de vasculopatía asociada, propia de la HP postcapilar mixta o combinada (143).

Manifestaciones clínicas

Son las propias de la patología de base además de un aumento de la disnea, deterioro de la clase funcional y datos de insuficiencia cardíaca derecha (144).

Diagnóstico

Hasta la fecha, siguiendo las recomendaciones de las últimas guías clínicas, el diagnóstico de HP secundaria a cardiopatías izquierdas podía asumirse en pacientes con insuficiencia cardíaca o enfermedad valvular en los que se observase un aumento de la PAP (detectado por ecocardiografía) y las otras causas de HP tratables fuesen razonablemente excluidas. No es necesaria o exigida la realización de un cateterismo cardíaco derecho al no derivar de ello un cambio en la actitud terapéutica planteada para el enfermo (118).

La valoración invasiva mediante CCD debe realizarse ante una probabilidad intermedia cuando están presentes factores de riesgo de HAP / HPTEC y / o si hay evidencia de anomalía del ventrículo derecho (dado que podría tratarse de una HP postcapilar mixta o combinada). En pacientes con PCP de 13 a 15mmHg y probabilidad alta / intermedia de HP secundaria insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada (ICFEp), se debe considerar la realización de pruebas de provocación. Por razones técnicas y la confiabilidad del registro de la presión, se prefiere una sobrecarga de fluidos frente al ejercicio en el enfoque del diagnóstico diferencial. La PCP >18mmHg inmediatamente después de la administración de 500ml de solución salina durante 5 min se considera anormal (118) (Figura 16).

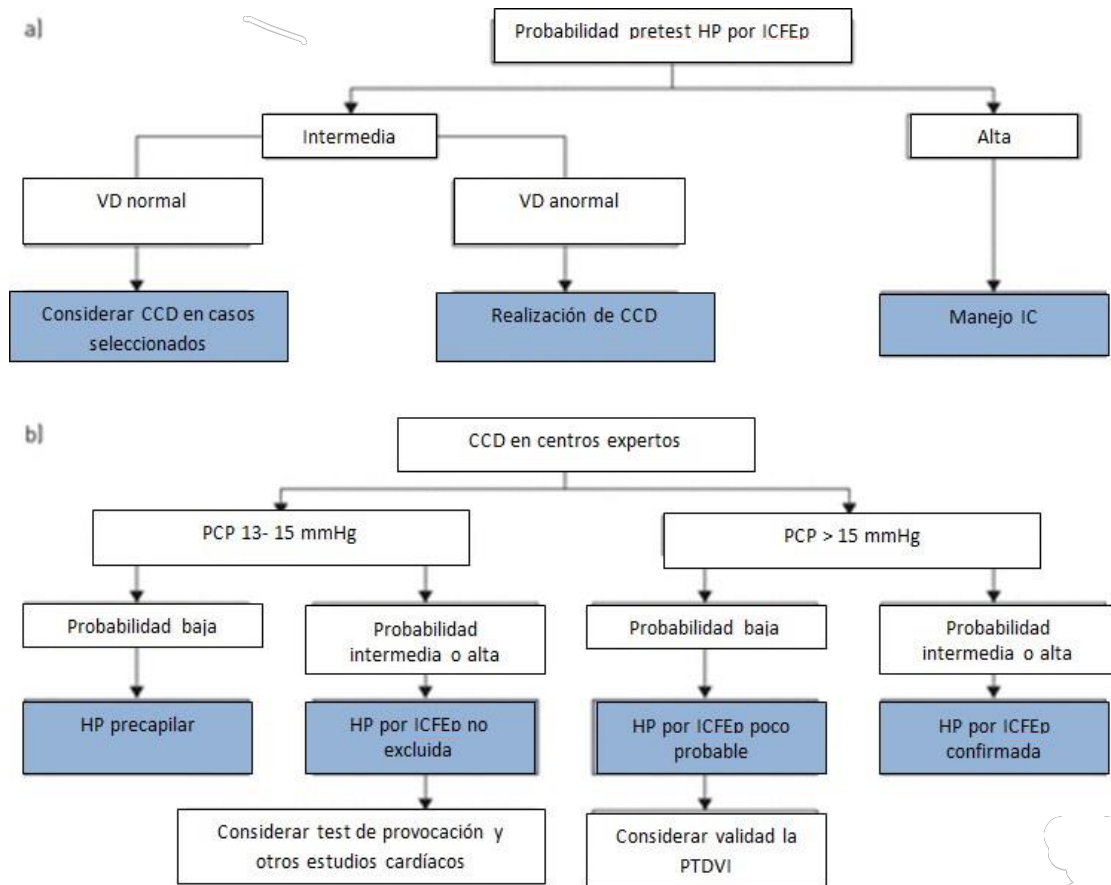


Figura 16. Evaluación hemodinámica de la hipertensión pulmonar (HP) por insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada (ICFEp)

Nota: VD: ventrículo derecho; CCD: cateterismo del corazón derecho; ICFEp: enfermedad del corazón izquierdo; PCP: presión de enclavamiento arterial pulmonar; PTDVI: presión telediastólica del ventrículo izquierdo. (Vachiéry JL, Tedford RJ, Rosenkranz S, Palazzini M, Lang I, Guazzi M, e al. Pulmonary hypertension due to left heart disease. Eur Respir J. 2019;53(1):1801897).

Tratamiento

Dado que no hay ningún ensayo multicéntrico que sugiera que tratar la HP secundaria a cardiopatía izquierda con fármacos específicos para la HAP sea beneficioso, y los resultados de los estudios son contradictorios, se recomienda no usar terapias específicas para la HP en el grupo 2 (118). No obstante, es un hecho que algunos pacientes están siendo tratados con los fármacos empleados en la HAP, fundamentalmente pacientes con las formas más severas que presentan un remodelado de la vasculatura pulmonar (145). Sin duda se necesitan más estudios al respecto. En espera de ellos, el tratamiento aprobado para la HP secundaria a cardiopatía es el tratamiento de la cardiopatía de base.

6. HIPERTENSIÓN PULMONAR POR ENFERMEDADES PULMONARES Y/O HIPOXIA

Definición

La HP secundaria a enfermedad pulmonar se engloba dentro de la HP precapilar (PAPm > 20-25 mmHg, PCP ≤ 15 mmHg y una RVP > 3 uW) en sujetos con neumoopatías de base y normalmente asociada a estadios avanzados de estas últimas (13) (146).

Epidemiología

La prevalencia de HP secundaria a neumoopatías se estima en torno al 50% y suele ser de gravedad moderada (146). La prevalencia de hipertensión pulmonar en función de las patologías pulmonares o de hipoxia se presenta en la Tabla 15.

Tabla 15. Prevalencia de HP por patologías respiratorias

Enfermedad Pulmonar	Prevalencia de HP secundaria
EPOC (II-III GOLD)	5-27 %
EPOC (IV GOLD)	30-50 %
FPI	32-46 %
Fibrosis- Enfisema	60-70 %
Sarcoidosis	5-74 %

Abreviaturas: EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; GOLD: Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease; FPI: fibrosis pulmonar idiopática. Referencias: (147), (148), (149), (150), (151), (152), (153), (154).

Factores de riesgo

Entre los factores de riesgo se encuentran las enfermedades respiratorias mencionadas, asociar un volumen espiratorio durante el primer segundo (FEV1) <60% en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), presentar una capacidad vital forzada (FVC) <70% en la fibrosis pulmonar idiopática (FPI), una capacidad de difusión “correspondiente” a la reducción en los volúmenes pulmonares y anormalidades parenquimatosas (146).

Fisiopatología

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica se define como una obstrucción continua al flujo aéreo, la cual conlleva a un proceso crónico inflamatorio que afecta a las vías respiratorias, al parénquima pulmonar y a los vasos pulmonares con la consecuente alteración del intercambio gaseoso y el desarrollo de HP (152).

Aunque la hipoxia ha sido considerada desde siempre como el principal mecanismo patogénico de la HP en la EPOC, actualmente se está reconsiderando su papel dado que tanto el remodelado vascular pulmonar como la disfunción endotelial pueden verse en pacientes con EPOC leve que no tienen hipoxemia y en fumadores con una función pulmonar normal (153) (154). Algunas investigaciones sugieren que los productos del humo del tabaco pudieran ser el origen del deterioro vascular pulmonar observado en este grupo de pacientes (152).

Así mismo, el grado de HP se correlaciona con la severidad de la obstrucción de la vía aérea y el deterioro del intercambio de gases, destacando que en este subgrupo clínico, en términos generales, la contractilidad del VD reside dentro de los límites normales independientemente del valor de la PAP, observándose una contractilidad del VD disminuida tan solo durante los episodios de exacerbación (155) (156).

En la fibrosis pulmonar idiopática, al igual que ocurre con la EPOC, la hipoxemia per se no es tan solo la causa. Presumiblemente, el mecanismo más importante involucrado en la patogénesis de la HP en la FPI es la destrucción del tejido pulmonar, con la consecuente pérdida de la vasculatura, y la fibrosis de los vasos en las regiones afectadas, lo cual condiciona una alteración en la síntesis y liberación de algunos mediadores vasoactivos que podrían estar involucradas en la patogénesis de la HP (157) (158) (159).

Manifestaciones clínicas

Son las propias de la patología de base además de un aumento de la disnea, deterioro de la clase funcional y datos de insuficiencia cardíaca derecha.

Diagnóstico

La presencia de HP asociada debe sospecharse ante la presencia de una limitación funcional desproporcionada al deterioro ventilatorio, lo cual suele acontecer con unos valores muy bajos de DLCO en la espirometría y una marcada hipoxemia (160).

No obstante, siguiendo la justificación comentada en el apartado de la HP secundaria a cardiopatía izquierda, hasta la fecha se asume el diagnóstico de HP mediante pruebas no invasivas como la ecocardiografía (161) (162), no estando el cateterismo cardíaco derecho recomendado salvo aquellas situaciones en las que el resultado de la valoración hemodinámica determine las opciones de tratamiento (163):

- Candidatos a tratamientos quirúrgicos (trasplante, reducción del volumen pulmonar)
- Sospecha de HAP o HPTEC asociadas
- Solicitud de terapia compasiva

Según el estudio hemodinámico se presenta la siguiente clasificación:

Tabla 16. Clasificación hemodinámica de HP según la Guía ESC 2015.

Guía ESC 2015	
Patología respiratoria crónica sin HP	PAP media < 25 mmHg
Patología respiratoria crónica con HP	PAP media ≥ 25 mmHg
Patología respiratoria crónica con HP severa	PAP media ≥ 35 mmHg o PAP media ≥ 25 mmHg con bajo índice cardíaco (IC) < 2.0 L/min/m ²

Abreviaturas: HP: Hipertensión pulmonar. PAP: presión arterial pulmonar. (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; 46:903-75.)

Tabla 17. Clasificación hemodinámica de HP según 6º WSPH Niza 2018.

Recomendaciones NIZA	
Enfermedad pulmonar crónica sin HP	PAPm < 21 mmHg o PAPm 21-24 mmHg con RVP < 3 uW.
Enfermedad pulmonar crónica con HP	PAPm 21–24 mmHg con RVP ≥ 3 UW o PAPm 25–34 mmHg
Enfermedad pulmonar crónica con HP grave	PAPm ≥ 35 mmHg o PAPm ≥ 25 mmHg con IC bajo < 2,0 L · min ⁻¹ · m ⁻²

Abreviaturas: HP: Hipertensión pulmonar. PAP: presión arterial pulmonar; RVP: resistencias vasculares periféricas. (Nathan SD, Barbera JA, Gaine SP, Harari S, Martinez FJ, Olschewski H, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia. Eur Respir J. 2019;53(1):1801914).

No obstante, lo más complejo del diagnóstico es establecer el diagnóstico diferencial entre la HP del grupo 1 frente a la HP del grupo 3, con las implicaciones terapéuticas derivadas de un adecuado diagnóstico. Se recomienda seguir esta pauta (Figura 17) (146):

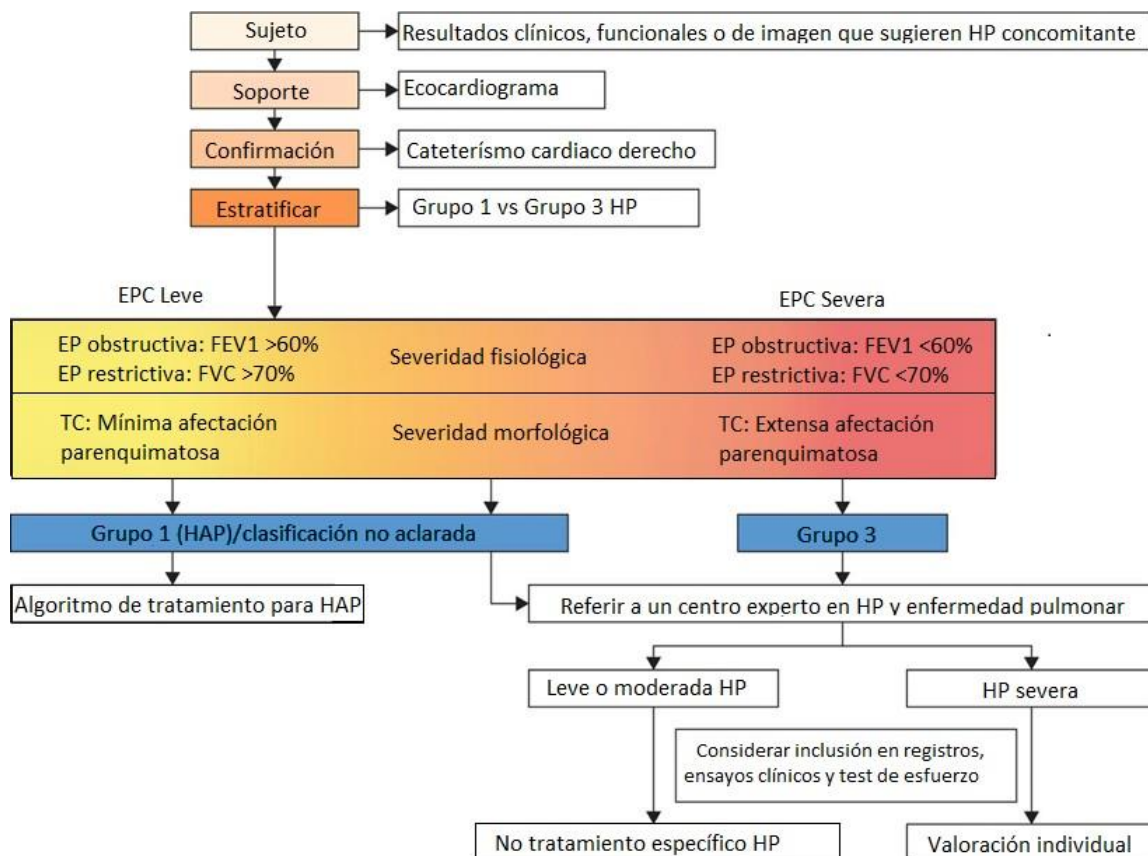


Figura 17. Evaluación de la HP en la enfermedad pulmonar crónica.

Nota: Evaluación de la hipertensión pulmonar (HP) en la enfermedad pulmonar crónica (EPC). FEV₁: volumen espiratorio forzado en 1 seg; CVF: capacidad vital forzada; TC: tomografía computarizada; HAP: hipertensión arterial pulmonar; ECA: ensayo controlado aleatorio; D_{LCO} : capacidad de difusión del pulmón de monóxido de carbono; K_{CO} : coeficiente de transferencia del pulmón de monóxido de carbono. #: los hallazgos sugestivos incluyen: 1) síntomas y signos (disnea desproporcionada, P2 fuerte, signos de insuficiencia cardíaca derecha, desviación del eje derecho en el ECG, niveles elevados de péptido natriurético); 2) anomalías en las pruebas de función pulmonar (D_{LCO} bajo (p.ej., <40% del previsto), % FVC/% D_{LCO} elevado Relación D_{LCO} (K_{CO} bajo)); 3) resultados de la prueba de esfuerzo (incluida la disminución de la distancia, disminución de la saturación de oxígeno arterial o aumento de la calificación de Borg en la prueba de caminata de 6 minutos y disminución de la reserva circulatoria, reserva ventilatoria preservada en la prueba de esfuerzo cardiopulmonar); y 4) hallazgos de imagen (extensión de LD, segmentos agrandados de la arteria pulmonar, aumento de la relación entre el diámetro de la arteria pulmonar y la aorta > 1 en la TC). †: los signos que apoyan el diagnóstico de HP incluyen presión arterial pulmonar sistólica elevada y signos de disfunción del ventrículo derecho. Sin embargo, las medidas de la ecocardiografía son solo sugerentes y tienen una precisión limitada en pacientes con EPC. ‡: considere seriamente derivar al paciente a un centro experto en HP. §: los centros expertos deben incluir equipos multidisciplinares. Cualquier decisión de tratamiento individualizado debe seguir un enfoque orientado a objetivos

con objetivos de tratamiento predefinidos, que debe detenerse si estos objetivos no se cumplen después de un período de tiempo predefinido. (Nathan SD, Barbera JA, Gaine SP, Harari S, Martinez FJ, Olschewski H, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia. *Eur Respir J.* 2019;53(1):1801914).

Tratamiento

Una vez más, al igual que ocurría en la HP secundaria a enfermedad cardíaca, el tratamiento esencial es el tratamiento de la enfermedad de base. La terapia con oxígeno se recomienda para control sintomático, habiendo demostrado un aumento de supervivencia en individuos con insuficiencia respiratoria. En el SAHS el tratamiento fundamental es la ventilación mecánica no invasiva. En general, no se recomienda el empleo de vasodilatadores específicos dado que los estudios no son concluyentes y la principal limitación al ejercicio se debe al componente ventilatorio. Sin embargo, en las formas desproporcionadas de HP, el uso de vasodilatadores específicos podría estar justificado por los cambios patogénicos comunes con la HAP, aunque debiera hacerse en el contexto de ensayos clínicos y en unidades expertas. El trasplante debe ser una opción en etapas avanzadas y su derivación precoz un objetivo para el clínico responsable (13) (146).

7. HIPERTENSIÓN PULMONAR POR OBSTRUCCIÓN DE LA ARTERIA PULMONAR

Definición

La HP secundaria a obstrucción de la arteria pulmonar se engloba dentro de la HP precapilar (PAPm $>20-25$ mmHg, PCP ≤ 15 mmHg y una RVP >3 uW) en sujetos con una enfermedad tromboembólica crónica como complicación de una embolia pulmonar y/o cualquier otra causa de obstrucción: angiosarcoma, tumor intravascular, arteritis o hidatidosis. (13) (164).

Definimos ETEC sin HP a aquella situación que se produce como consecuencia de la persistencia de trombos en el lecho vascular pulmonar que condiciona vasculopatía pulmonar, la cual limita la distensibilidad del lecho vascular pulmonar y da lugar a ineficiencia ventilatoria durante el esfuerzo, sin datos de HP en el CCD de reposo (165).

Epidemiología

La mayor parte de pacientes con HP secundaria a obstrucción de la arteria pulmonar se engloban dentro de la enfermedad tromboembólica crónica (ETEC) (20). Tanto la incidencia como la prevalencia varían mucho de unos registros a otros. En el registro internacional de HPTEC (Europa y Canadá), el 75% de los pacientes con HPTEC tenían antecedentes de embolia pulmonar aguda (20), mientras que

en Japón se había documentado en menos del 33% (166). Sin embargo, tras una embolia aguda sintomática, la incidencia publicada de HPTEC tras 2 años de seguimiento es del 2-5% en la mayoría de las series (167) (168), aunque existen discrepancias (169), probablemente secundarias a un sesgo de diagnóstico en los diferentes registros (170).

Factores de riesgo

La historia natural de la enfermedad tromboembólica sigue sin estar clara. Se desconoce si los factores de riesgo clásicos asociados a la trombosis venosa incrementan el riesgo de HPTEC (171) (172). Al igual que tampoco existe evidencia de que un tratamiento agresivo de la embolia pulmonar aguda pueda prevenir el desarrollo de HPTEC (173). No obstante, en la última guía clínica de diagnóstico y tratamiento de la EP de la *European Society of Cardiology (ESC)-European Respiratory Society (ERS)* se recogen como factores de riesgo para el desarrollo de HPTEC tras una EP: a) los asociados al evento agudo: episodio previo de trombosis venosa, extensión del trombo en la imagen, presencia de disfunción del VD en ecocardiografía y hallazgos en la angioTC sugestivos de cronicidad; y b) factores concomitantes predisponentes: cortocircuito ventrículo-auricular, infección crónica de catéter, portador de marcapasos, esplenectomía, estados de hipercoagulabilidad, grupo ABO distinto del O Rh-, hipotiroidismo tratado con hormona tiroidea, antecedentes de cáncer, síndromes mieloproliferativos, enfermedad inflamatoria intestinal y osteomielitis crónica (174).

Genética

Así como sí existen alteraciones genéticas asociadas a la aparición de un fenómeno tromboembólico (175), sobre la predisposición genética en el desarrollo de la HPTEC aún se conoce poco (176) (177).

Fisiopatología

Sobre un material tromboembólico organizado se produce un remodelado local vascular como consecuencia de una angiogénesis defectuosa, una fibrinólisis alterada y una disfunción endotelial que, a su vez, irá generando estenosis y/o oclusiones de las ramas pulmonares, dando lugar al desarrollo de una enfermedad tromboembólica crónica, antesala o no para el posterior desarrollo de la hipertensión pulmonar si dicha vasculopatía progresa y se perpetúa en el tiempo (178) (179).

Manifestaciones clínicas

Estas van a depender de la localización del material tromboembólico, de la extensión del mismo y del número de vasos afectados. Ante un mayor número de vasos afectados y en casos de trombosis proximal, la clínica suele ser más acentuada. Aunque los signos y síntomas son inespecíficos, la hemoptisis y la disnea suelen ser los más característicos (180).

Diagnóstico

La presencia de HP asociada debe sospecharse ante la presencia de los síntomas referidos y una probabilidad elevada de HP en la ecocardiografía, siendo la gammagrafía de V/P la siguiente prueba a realizar. Una gammagrafía con defectos de perfusión coincidentes con ventilación sería compatible. Sin embargo, una exploración normal descartaría nuestra sospecha de HPTEC y nos obligaría a buscar otras posibles causas (ver figuras 12 y 13). La HP se confirmaría posteriormente mediante cateterismo cardíaco derecho en reposo (PAPm $>20-25$ mmHg, PCP ≤ 15 mmHg y una RVP >3 uW) (13) (164).

Deben destacarse varios aspectos:

- Es necesario un compás de espera de tres meses de adecuada coagulación tras una embolia aguda para considerar que se trata de una enfermedad tromboembólica crónica.
- La enfermedad tromboembólica crónica puede ser sintomática, principalmente disnea al ejercicio, y asociarse o no a la presencia de hipertensión pulmonar. Cuando un paciente con disnea presenta una gammagrafía compatible, pero con un cateterismo cardíaco en reposo normal, actualmente se habla de enfermedad tromboembólica crónica sin HP.
- La angiografía pulmonar supone una prueba complementaria cuya realización está indicada siempre para definir la afectación vascular y la localización de las trombosis antes de tomar una decisión terapéutica.

Tratamiento

El algoritmo de tratamiento se muestra en la Figura 18.

Se recomienda la anticoagulación permanente de todo paciente con HPTEC y la derivación a un centro experto para valorar si el paciente es operable.

Las opciones terapéuticas disponibles en los pacientes con HPTEC son la tromboendarterectomía (TEA), la angioplastia con balón de arterias pulmonares (ABAP), el tratamiento médico y, en última instancia, el trasplante pulmonar (13) (164).

La TEA ha sido el tratamiento de elección en pacientes operables (aquellos con tromboembolismos pulmonares proximales, principalmente arterias lobares y segmentarias) (181) (182), mientras que la ABAP surgió como una técnica alternativa para los casos no operables (casos con trombos de localización distal y/o un riesgo quirúrgico muy elevado) (183) (184). No obstante, a la luz de las últimas revisiones ambas técnicas han conseguido una elevada tasa de supervivencia en estos pacientes y la ABAP podría tener incluso una tasa de supervivencia más alta (período perioperatorio / intrahospitalario, seguimiento a 2 y 3 años) y menos tasa de complicaciones (185).

En el subgrupo de pacientes con ETEC sin HP la anticoagulación constituye la terapia médica más establecida. Todavía no se disponen de datos acerca del tratamiento de la ETEC con fármacos específicos de hipertensión arterial pulmonar y aunque algunas series han publicado mejoría de los síntomas, de la capacidad funcional y de la puntuación en los cuestionarios de calidad de vida tras la realización de TEA (17) (186) o ABAP (187), aún no existe consenso sobre la indicación de terapias intervencionistas en estos pacientes (164).

El tratamiento médico también ha demostrado conseguir mejora funcional y hemodinámica, aunque en menor grado que la TEA y la ABAP, siendo el Riociguat el aprobado para tal indicación en ficha técnica (188) (189). Macitentan está en vías de aprobación (190).

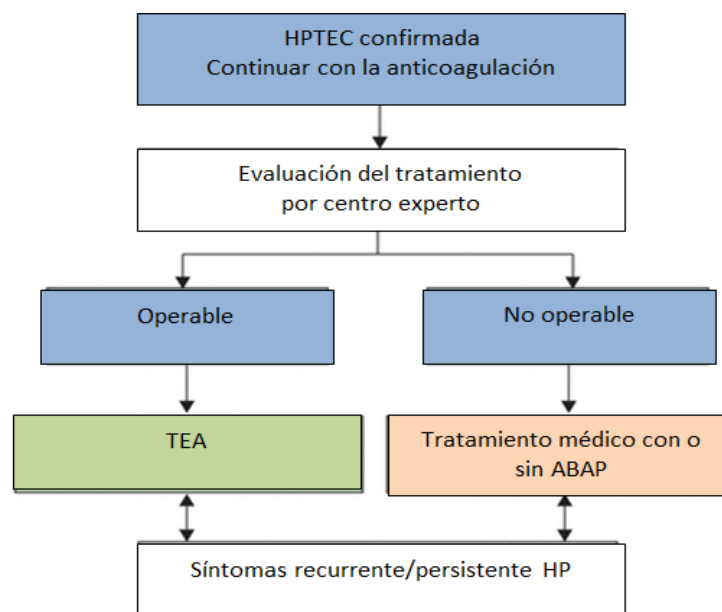


Figura 18. Algoritmo de tratamiento de la HPTEC

Abreviaturas: HPTEC: Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica; TEA: tromboendarterectomía; ABPA: angioplastia con balón de arterias pulmonares. (Kim NH, Delcroix M, Jais X, Madani MM, Matsubara H, Mayer E, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2019; 53(1):1801915).

8. HIPERTENSIÓN PULMONAR POR MECANISMOS POCO CLAROS Y/O MULTIFACTORIALES

Definición

Se engloba dentro de este grupo aquel subtipo de HP en el que no existe un mecanismo predominante identificado que impulse el desarrollo de esta, a la vez que pueden existir múltiples fenómenos fisiopatológicos involucrados.

La heterogeneidad de este grupo impide una descripción adecuada de la epidemiología, los factores de riesgo, la genética, la fisiopatología y las manifestaciones clínicas en este capítulo.

Así mismo, el tratamiento se adapta al diagnóstico, tratar la HP es secundario, tampoco hay ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) sobre el uso de fármacos aprobados para la HAP en el tratamiento de los trastornos este grupo (13).

9. VARIABLES PRONÓSTICAS Y ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO

La búsqueda de predictores pronósticos con una elevada sensibilidad y especificidad es el objetivo perseguido por los facultativos que trabajan con enfermos de hipertensión pulmonar. A través de dichas variables pronósticas se busca conocer el grado de severidad de la enfermedad, la respuesta al tratamiento y la probabilidad de supervivencia.

A lo largo de los años, diferentes predictores pronósticos han ido apareciendo e incorporándose a la práctica clínica habitual. El registro del Instituto Nacional de Salud de EEUU fue el primero en mostrar el impacto de los parámetros hemodinámicos basales sobre el pronóstico en estos pacientes (8). La capacidad funcional, la capacidad de respuesta al ejercicio, parámetros ecocardiográficos y algunos marcadores sanguíneos se fueron incorporando con el paso de los años (191).

En EEUU, el registro REVEAL incluye variables modificables y no modificables, con una adecuada capacidad de predicción de riesgo en pacientes con HAP, constituyendo una herramienta útil en la estratificación de pacientes (191). Dicha escala de riesgo deriva de una cohorte de 2716 pacientes con HAP idiopática y asociada, e incluye 12 variables, medidas basalmente y al año. Posteriormente, se publicó una modificación de la escala, REVEAL 2.0, que incluye la hospitalización por cualquier causa

en los últimos 6 meses y el filtrado glomerular (192). La principal limitación de esta escala es la necesidad un elevado número de variables para establecer el riesgo.

En las guías europeas ESC/ERS (*European Society of Cardiology / European Respiratory Society*) de hipertensión pulmonar publicadas en 2015, recomiendan una estratificación de riesgo multidimensional que sólo incluye variables modificables, clasificando a los pacientes en bajo, intermedio o alto riesgo en función de la mortalidad esperada a un año (menor al 5%, entre el 5-10% y mayor al 10% respectivamente) (13) (139). La escala incorpora parámetros clínicos, funcionales, ejercicio, función de VD y parámetros hemodinámicos (Figura 19).

Factores pronósticos (mortalidad estimada a 1 año)	Riesgo bajo (< 5%)	Riesgo intermedio (5 - 10%)	Riesgo alto (> 10%)
Evidencia clínica de falla del ventrículo derecho	Ausentes	Ausentes	Presentes
Progresión de Síntomas	No	Lenta	Rápida
Síncope	No	Síncope ocasional	Síncope de repetición
Clase Funcional, OMS	I, II	III	IV
Caminata de 6 Minutos	> 440 m	165 - 440 m	< 165 m
Prueba de Ejercicio Cardiopulmonar	VO ₂ Pico > 15 mL/min/kg (65% del predicho) VE/ VCO ₂ < 36	VO ₂ Pico 11 - 15 mL/min/kg (35 - 65% del predicho) VE/ VCO ₂ 36 - 44.9	VO ₂ Pico < 11 mL/min/kg (< 35% del predicho) VE/ VCO ₂ ≥ 45
Niveles Plasmáticos de BNP/pro-BNP	BNP < 50 ng/l, NT-proBNP < 300 ng/l	BNP 50 - 300 ng/l, NT-proBNP 300 -1.400 ng/l	BNP > 300 ng/l, NT-proBNP > 1.400 ng/l
Hallazgos Ecocardiográficos	No derrame pericárdico Área de AD < 18 cm ²	Derrame pericárdico mínimo o ausente Área de AD 18 - 26 cm ²	Derrame pericárdico Área de AD > 26 cm ²
Parámetros Hemodinámicos	Presión AD < 8 mmHg, Índice cardiaco ≥ 2.5 l/min/m ² , SvO ₂ > 65%	Presión AD 8-14 mmHg, Índice cardiaco 2,0-2.4 l/min/m ² , SvO ₂ 60-65%	Presión AD > 14 mmHg, Índice cardiaco < 2.0 l/min/m ² , SvO ₂ < 60%

Figura 19. Estratificación de riesgo en HAP.

Abreviaturas: AD: aurícula derecha; BNP: péptido natriurético cerebral; CF-OMS: clase funcional de la Organización Mundial de la Salud; IC: insuficiencia cardiaca; NT-proBNP: fracción N-terminal del propéptido natriurético cerebral; PAD: presión auricular derecha; PM6M: prueba de marcha de 6 minutos; RMC: resonancia magnética cardiaca; SvO₂: saturación de oxígeno en sangre venosa mixta; VE/VCO₂: cociente entre ventilación por minuto y producción de CO₂; VO₂: consumo de oxígeno.

^a La mayoría de las variables propuestas y los valores de corte se basan en la opinión de expertos. ^b Síncope ocasional durante el ejercicio intenso o brusco, o síncope ortostático ocasional en un paciente por lo demás estable.

^c Episodios repetidos de síncope, incluso con poca o regular actividad. (Modificado de: Galiè N, Humbert M, Vachery 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; 46:903-75)

Debemos destacar que:

La mayoría de las variables propuestas y los valores de corte se basan en la opinión de expertos y su validación se ha realizado en pacientes con HAP (191) (193) (194) (195).

Todas las variables pronósticas están sujetas a una serie de limitaciones. En el caso de la clase funcional (CF) existe una gran variabilidad interobservador (196), el TM6M carece de utilidad en el paciente joven (197), las concentraciones del péptido natriurético cerebral N-terminal (NT-proBNP) varían en función del sexo, la edad y la tasa de filtrado glomerular (FG) (198), el aumento del área de la aurícula derecha (AD) es un marcador tardío de disfunción de VD (199) y los parámetros hemodinámicos se caracterizan por su carácter invasivo y la no disponibilidad en todos los centros. Además, actualmente no existe una evidencia que apoye la realización de CCD reglado en el seguimiento. Existe consenso entre los expertos que recomienda la realización del CCD cuando exista una discordancia en la valoración no invasiva, implique decisiones terapéuticas como inicio de prostanoideos o la decisión de remitir/incluir a un paciente en lista de espera de trasplante pulmonar (200).

Por otro lado, otra gran limitación de la tabla de riesgo propuesta por las sociedades europeas es la superposición de parámetros clasificados en diferentes grupos de riesgo. Esto queda reflejado en los diferentes métodos utilizados. En el registro sueco (SPAHR) y en el alemán (COMPERA), se da una puntuación de 1, 2 ó 3 a las variables, según se clasifiquen en bajo, intermedio o alto riesgo, respectivamente, y se realiza una media aritmética de dicha puntuación. Sin embargo, en el registro francés (FPHN) los pacientes se clasifican según el número de variables en bajo riesgo. Así mismo, no se incluyen factores de riesgo no modificables como la edad, el sexo, comorbilidades o la etiología, que han demostrado una relación estrecha con el pronóstico.

Sin embargo, esta estrategia ha sido validada en 3 registros independientes (201) (202) (203), evidenciando una diferencia de supervivencia a 5 años dependiente de la estratificación de riesgo basal y a un año. Los pacientes que alcanzaban una situación de bajo riesgo a 1 año presentaban mejor pronóstico y mayor supervivencia, de forma independiente a la situación de riesgo basal.

Lo que está claro es que en el seguimiento se debe de realizar una reevaluación sistemática, para valorar el pronóstico y la respuesta al tratamiento, y que, por tanto, actualmente se han desarrollado varios algoritmos de estratificación multifactorial para pacientes con hipertensión pulmonar. Esto es de gran relevancia, ya que las recomendaciones actuales se basan en la realización de una escalada terapéutica guiada por la estratificación pronóstica, con el objetivo de mantener todos los parámetros en una estratificación de bajo riesgo (13). Se debe usar la estratificación de riesgo tanto basalmente como

en el seguimiento, pues el pronóstico está estrechamente ligado al mantenimiento de una situación de bajo riesgo (204).

Por ello, desde la publicación de las últimas guías, son varios los registros que han perseguido mejorar la capacidad predictiva de estas escalas pronósticas, usando herramientas no invasivas y ampliamente disponibles que nos permitan una evaluación más fidedigna de la situación clínica del paciente, realzando la importancia del VD (el mayor determinante de gravedad) (50) (81) (205) (206) y de los biomarcadores séricos.

10. BIOMARCADORES SÉRICOS

En los últimos años, determinados biomarcadores séricos han surgido como atractivas herramientas no invasivas para la evaluación y el seguimiento pronóstico de estos pacientes, dado que por definición los biomarcadores son herramientas indicadoras de la patogenicidad y gravedad de las enfermedades con las siguientes características: rápidas, reproducibles, no invasivas, económicas y disponibles.

NT-proBNP

Hasta la fecha, el único biomarcador recomendado por la ESC/ERS *Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension* es la concentración sérica de NT-proBNP (18) (207), un marcador sintetizado y secretado por el miocardio ventricular en respuesta a la estimulación mecánica, por presión o sobrecarga de volumen, estimulación hormonal o simpática (208). En el contexto de la HP, tanto la presión transmural como la sobrecarga de volumen, la hipoxia o los factores proinflamatorios podrían promover su secreción (209) (210). Además, sus concentraciones pueden estar incrementadas por factores demográficos como la edad, el sexo femenino, el sobrepeso (211), otras causas de cardiopatía (212) (213) y la enfermedad renal crónica, guardando una relación inversa con la tasa de filtrado glomerular (214) (215).

Por lo tanto, la búsqueda de nuevos biomarcadores más estables y específicos tiene una gran importancia clínica para la estratificación pronóstica de estos pacientes.

ST2

Se denomina sST2 a la fracción soluble del receptor suppression of tumorigenicity 2 (ST2), un miembro de la familia de la interleucina 1, descubierto por primera vez en 1989 (216), pero considerado hasta 2005 un receptor huérfano, dado que se desconocía su ligando, la IL-33, la cual no fue descubierta hasta esa fecha por Schmitz et al (217).

Desde entonces son muchos los estudios que se han interesado en estudiar las relaciones existentes entre IL-1, IL-33 y ST2 en diferentes enfermedades, desde un punto de vista clínico- terapéutico; sin embargo, las bases fisiopatológicas a día de hoy no están bien asentadas (218).

La familia de la IL-1 está formada por ligandos y receptores. Entre sus ligandos, se identifican a 11 miembros, siendo la IL-33 uno de ellos. Dichos ligandos poseen una actividad dual, pro y antiinflamatoria, pudiendo actuar como desencadenantes, señuelos o inhibidores del proceso inflamatorio, permitiendo la coordinación entre la respuesta inmune innata y la adaptativa. Están involucrados en los procesos inflamatorios, enfermedades autoinmunes, el cáncer la proliferación endotelial o la sepsis (219).

La IL-33 es un ligando perteneciente a la familia de IL-1, posee un papel regulador en los procesos inflamatorios, aunque su mecanismo de acción no es bien conocido (220).

ST2 es una proteína receptora de IL-33, perteneciente a la superfamilia de IL-1. Se codifica en el cromosoma 2 y se reconocen dos formas moleculares: ST2 ligando (ST2L), unida a membrana, y ST2 soluble (sST2), generada a través de un proceso de *splicing*. Ambas compiten por unirse a IL33 (221).

ST2 está presente en linfocitos (CD4+, CD8+), células cebadas (MCs), células citotóxicas naturales y células de otros tejidos diferentes, como colon o endotelio. Son estos tejidos sobre los que la IL-33 realiza su efecto, diferente en función del tipo celular (pleiotropía) (219) (220).

En condiciones normales, la IL-33 se sitúa a nivel intranuclear en las células endoteliales, epiteliales, fibroblastos-like y miofibroblastos. Tras una lesión aguda, stress o muerte celular, se activa, liberándose del núcleo y saliendo al medio, para unirse a su receptor específico ST2, en su porción transmembrana, ST2L. Tras esta unión, el complejo IL33-/ST2 actúa como un modulador de la respuesta inmune promoviendo respuestas tipo Th2 , la activación de la vía de las MAP-quinasas, transcripción de genes inflamatorios y en última instancia producción de citoquinas/quimioquinas inflamatorias (221).

Entre los factores que pueden aumentar la expresión de la IL-33 se encuentran el tabaco, los virus y los alérgenos, hipoxia, estímulos inflamatorios, etc. El mecanismo limitante de su actividad principal es el secuestro de la IL-33 por la isoforma soluble de ST2, que actúa como señuelo e inhibe la expansión inflamatoria mediada por IL-33. (219).

La IL-33 está involucrada en diferentes patologías respiratorias: asma, EPOC y SAHS, probablemente por tener todos ellos una base inflamatoria. In vitro, la inyección de IL-33 en ratones se ha asociado con hipertrofia, hipersecreción, fibrosis y remodelado bronquial, induciendo la síntesis de

IL-6 e IL-8 y favoreciendo la quimiotaxis de neutrófilos con la consiguiente producción de elastasas, proteasas y fibrosis (219). Así mismo, se conoce su papel en las enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico (222), artritis reumatoide (223), enfermedad inflamatoria intestinal y, sobre todo, en la esclerosis sistémica (224), en la que se ha relacionado con el remodelado vascular periférico (225).

Finalmente, se ha descrito la existencia de anomalías cuantitativas del complejo IL33/ST2 en otras enfermedades: oncológicas, cardiovasculares o metabólicas endocrinas [ateroesclerosis, diabetes, obesidad (226) (227); sepsis (228) y enfermedad renal (229)], jugando en todas ellas un papel trascendental como modulador de la respuesta inflamatoria (230) y el remodelado del endotelio vascular (231).

En los últimos años, a raíz de observarse elevadas concentraciones séricas de sST2 en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda (232) (233), numerosos estudios han analizado el papel de sST2 en diferentes enfermedades cardíacas: cardiopatía isquémica (234) (235), displasia arritmogénica del ventrículo derecho (236), estenosis aórtica (237), etc, hasta el punto que se propone la determinación plasmática de sST2 para la estratificación del riesgo en pacientes con insuficiencia cardíaca estable (238) (239) (240) (241).

En esta línea, algunos estudios han evaluado la relación entre el valor en suero de sST2 e IL-33 en pacientes con HP, en comparación con controles sanos, y se ha investigado su posible relación con las características clínicas, ecocardiográficas y con la tasa de reingresos y/o fallecimientos (242). Se ha comprobado que los niveles séricos de sST2 se encuentran incrementados en los pacientes afectados de HAP respecto a los controles sanos, alcanzando mayores concentraciones plasmáticas en los pacientes que presentaban mayor deterioro clínico (243) (244). De hecho, un reciente estudio de Simpson CE et al concluye que la adición de sST2 al REVEAL Registry risk score resulta en una significativa mejoría del valor pronóstico (198). No obstante, su valor diagnóstico entre los diferentes grupos clínicos no parece estar muy claro (245).

CA-125

El CA-125 es una glicoproteína transmembrana derivada de epitelios celómicos (pericardio, pleura, peritoneo) y müllerianos (trompas de Falopio, endometrio, endocervix) en respuesta a un estrés mecánico y / o inflamación (246). Fue definido por Bast et al. (247) y su uso principal ha sido en el área de la Ginecología.

La estructura del antígeno CA-125 aún no ha sido dilucidada y su función biológica se desconoce en gran medida. El gen que codifica la porción peptídica de la molécula glicosilada aún no se ha clonado

y el conocimiento de su estructura glicosilada es muy limitada. Se ha sugerido que el locus para el CA-125 está estrechamente vinculado al locus 17p del gen BRCA1, cuyas mutaciones predisponen al cáncer de mama y de ovario (248).

En condiciones normales, el CA-125 se sintetiza dentro de la célula y se acumula en el lado luminal de la misma, secretándose activamente ante determinados estímulos. Sólo en estados inflamatorios, en los cuales la arquitectura del tejido se ve alterada frecuentemente, se produce una liberación de antígenos al torrente sanguíneo dando lugar a una elevación de los niveles séricos de CA-125 en suero (249): tumores (250), cambios peritoneales (251), endometriosis (252), etc.

En los últimos años se han relacionado los niveles séricos de CA-125 con afecciones no malignas del sistema cardiovascular, como la insuficiencia cardíaca descompensada (253), la cardiopatía isquémica (254) o la fibrilación auricular (255). Así mismo, se encontró que los niveles séricos de CA-125 estaban asociados con la clase funcional (256), determinados parámetros ecocardiográficos (257) y hemodinámicos (258) en la insuficiencia cardíaca y que podría tener un valor pronóstico potencial en la EPOC (259) (260) y la HP (261).

Desde un punto de vista fisiopatológico, los mecanismos subyacentes a los niveles elevados de CA-125 en las enfermedades cardiovasculares podrían ser múltiples: deterioro de la función ventricular, remodelado de la aurícula izquierda, aumento del estrés mecánico vascular y oxidativo, un estado protrombótico y una respuesta inflamatoria sistémica general conducen a un aumento significativo en la producción de citocinas como IL-6, TNF- α , IL-8 e IL-10, que inducen la liberación de CA-125 de las células celómicas epiteliales del tejidos serosos. (255)

Sin embargo, a la luz de los resultados disponibles aún quedan preguntas por responder de importante relevancia clínica que, sin duda, contribuirían a un aumento de la precisión diagnóstica y de la adecuada elección terapéutica en función de la severidad clínica y riesgo pronóstico, lo que se traduciría en una mejora del pronóstico de esta entidad y, por ende, en un aumento tanto de la calidad de vida como de la supervivencia de los pacientes afectados de hipertensión pulmonar.

HIPÓTESIS

HIPÓTESIS

Formulamos las siguientes hipótesis en enfermos con hipertensión pulmonar de diferentes etiologías:

1. La concentración sérica de sST2 y CA-125 y los parámetros ecocardiográficos indicativos de función de ventrículo derecho presentarían anomalías más marcadas en enfermos con hipertensión pulmonar que en aquellos con otras enfermedades cardiacas o respiratorias sin hipertensión pulmonar.
2. La concentración sérica de sST2 y CA-125 y los parámetros ecocardiográficos indicativos de función de ventrículo derecho presentarían valores diferentes en los diferentes subgrupos de hipertensión pulmonar.
3. La concentración sérica de sST2 y CA-125 y los parámetros ecocardiográficos indicativos de función de ventrículo derecho serían útiles como marcadores pronósticos de la hipertensión pulmonar.

OBJETIVOS

OBJETIVOS

El objetivo genérico del estudio es el análisis del valor diagnóstico y pronóstico de sST2, CA-125 y parámetros ecocardiográficos de función de ventrículo derecho en la hipertensión pulmonar de diferentes etiologías.

Objetivos principales

- 1) Evaluar la concentración de sST2, CA-125 y parámetros ecocardiográficos de función de VD, junto a otros clásicamente considerados en la HP (como la concentración de NT-proBNP o la distancia recorrida en el TM6M), en enfermos con HP, tomando como controles no a individuos sanos sino a aquellos con enfermedades pulmonares o cardíacas sin hipertensión pulmonar.
- 2) Evaluar el valor pronóstico de sST2 y CA-125 como predictores del número de ingresos/año y tasa de fallecimiento a lo largo de 12 meses.

Objetivos secundarios

- 1) Analizar las concentraciones séricas de sST2 y CA-125 en los diferentes grupos patogénicos de HP, atendiendo a su clasificación clínica y hemodinámica.
- 2) Investigar la relación entre sST2 y CA-125 y los valores de NT-proBNP, la clase funcional (NYHA) y la distancia recorrida en el TM6M.
- 3) Evaluar la correlación entre los niveles séricos de sST2 y CA-125 y los parámetros ecocardiográficos de función de ventrículo derecho.

MATERIAL Y MÉTODOS

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Tipo de estudio

Epidemiológico, observacional, analítico y prospectivo a 12 meses con un grupo casos y controles a los que se les determinan los niveles séricos de los biomarcadores sST2 y CA-125 y se les realiza estudio ecocardiográfico al inicio del estudio.

Población y área de referencia

La población fue la correspondiente al Área Sanitaria de la Sierra Norte de Cádiz. Los casos los constituían pacientes con alta probabilidad de hipertensión pulmonar de diferente etiología que realizaban seguimiento clínico en nuestro centro y los controles fueron pacientes de similares características clínico-demográficas elegidos al azar de aquellos que realizaban seguimiento clínico por otras patologías en las consultas de Cardiología, Neumología o Medicina Interna y presentaban una ecocardiografía con baja probabilidad de HP.

El estudio fue realizado en un único centro, entre los servicios de Medicina Interna, Cardiología y Análisis Clínicos del Hospital Universitario de Jerez de la Frontera del Servicio Andaluz de Sanidad, en el seno de la Universidad de Cádiz.

El reclutamiento abarcó el periodo comprendido entre enero de 2017 a 2019.

Criterios de inclusión y exclusión

>> Criterios de inclusión

Los casos fueron seleccionados atendiendo a lo siguiente:

- I. Pacientes con una alta probabilidad ecocardiográfica de HP (definida por velocidad pico de regurgitación tricuspídea entre 2,9-3,4 m/s más presencia de otros signos ecocardiográficos de HP o velocidad > 3,4 m/s sin requerimiento de otros signos ecocardiográficos). Las formas mixtas fueron clasificadas en función del mecanismo predominante y de los hallazgos de las pruebas complementarias realizadas, estimadas por el clínico que atendía al enfermo y al menos otro investigador. Todo ello, basado en los criterios diagnósticos vigentes al inicio del estudio.

- II. Que se encontrasen realizando seguimiento clínico en la Unidad de HP de nuestro centro.
- III. En situación clínica estable.
- IV. Que caminasen de forma independiente de modo que pudiera realizarse el TM6M
- V. Que fuesen mayores de 18 años.
- VI. Que tras ser informados firmaran libremente el consentimiento informado (CI).

Los criterios de inclusión de los controles fueron:

- I. Pacientes con similares características demográficas.
- II. Presencia de comorbilidades cardiacas y/o respiratorias (tales como como cardiopatía hipertensiva, cardiopatía isquémica y/o enfermedad pulmonar obstructiva crónica) en situación estable.
- III. Que presentasen baja probabilidad ecocardiográfica de HP.
- IV. Mayores de 18 años.
- V. Que tras ser informado firmaran libremente el consentimiento informado (CI).

>> **Criterios de exclusión**

- I. Pacientes hospitalizados
- II. Aquellos que expresen su deseo de no participar en el estudio.
- III. Todo aquel que presente una neoplasia activa, serositis, cirrosis hepática o antecedentes de cirugía, trauma o infarto agudo de miocardio en los dos meses anteriores.
- IV. Todos aquellos con alguna circunstancia médica que desaconsejen su participación. Este criterio se basará en las buenas prácticas clínicas, no siendo criterio de exclusión ni la enfermedad renal crónica ni la insuficiencia cardíaca.

Variables

- **Demográficas:** Edad, sexo

- **Factores tóxicos:** Tabaquismo, consumo de alcohol y/u otras sustancias.

- **Enfermedades de base:** Antecedentes cardiológicos, respiratorios, autoinmunes, tromboembólicos, historia de cánceres/neoplasias, enfermedad tiroidea, hepatitis, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), enfermedad renal o hematológica.

- **Clínicas:** Clase funcional según la escala NYHA, saturación de oxígeno, cifra de presión arterial media, signos clínicos de insuficiencia cardíaca derecha y TM6M.

- **Progresión de enfermedad:** número de ingresos al año y exitus.

- **Pruebas complementarias:**

* Analíticas: Niveles plasmáticos de sST2, CA-125, NT-proBNP, creatinina, troponina, creatin-
kinasa (CK), proteína C reactiva (PCR) y filtrado glomerular (FG) en ml/min.

* Espirométricas: FEV1, CVF, DLCO.

* Radiológicas: patrón normal o alterado en la tomografía torácica, gammagrafía ventilación
/perfusión con patrón de TEP.

* Electrocardiográficas: fibrilación auricular (FA), bloqueos aurículo-ventriculares.

* Ecocardiográficas: FEVI, PAPS, PAPm estimada, PCP estimada, velocidad de regurgitación
tricuspídea (VRT), área de la AD, TAPSE, DTI-S, DTDVD, índice TEI, ondas E, e prima medial, e
prima lateral, cociente E/e' y ondas A.

* Hemodinámicas: presión media de AD, presión media de VD, PAPm, PCP, RVP, resultados a la
prueba de vasorreactividad.

- **Terapéuticas:** tratamientos médicos actuales como oxigenoterapia, diuréticos, anticoagulantes,
calcioantagonistas, prostanoides, antagonistas de los receptores de endotelina, inhibidores de la
fosfodiesterasa-5, estimuladores de la guanilato ciclasa, y prostaciclina; y tratamientos intervencionistas
como angioplastia con balón y/o tromboendarterectomía.

Al agrupar a las principales variables de nuestro estudio en dependientes e independientes, en el
estudio evolutivo, las variables independientes serán edad, sexo, clase funcional NYHA, TM6M,
parámetros ecocardiográficos, concentraciones séricas de NT-proBNP, sST2 y CA-125 y las variables
dependientes el número de ingresos y exitus.

Muestra

Para el cálculo del tamaño muestral, se ha asumido en todos los casos que se detallan a
continuación un nivel de significación de un 5% y una potencia igual a un 80%. (Se han utilizado como
valores de referencia los resultados descriptivos obtenidos en un estudio piloto anterior). Para realizar
los cálculos se ha utilizado el programa Epidat 4.2.

Para evaluar la correlación entre las distintas variables (sST2, CA-125 y Presión Arterial
Pulmonar), y suponiendo una correlación mínima igual a 0.5, serán necesarios al menos 9 pacientes en
cada grupo de estudio planteando un contraste de hipótesis bilateral.

Para valorar la relación entre sST2, CA-125, TM6M, NT-proBNP y TAPSE, y considerando varianzas distintas en los grupos, se estima que serán necesarios en general, unos 15 individuos en cada grupo. La información desglosada por variables se muestra a continuación:

TM6M: suponiendo varianzas distintas, una diferencia de medias a detectar de al menos 150 unidades, suponiendo desviaciones típicas en cada grupo igual a 100 unidades para el grupo control y 150 para el grupo de casos, se obtienen al menos 13 individuos en cada grupo.

NT-proBNP: suponiendo varianzas distintas, una diferencia de medias a detectar de al menos 2800 unidades, y suponiendo desviaciones típicas en cada grupo igual a 200 unidades para el grupo control y 3000 para el grupo de casos, se obtienen al menos 11 individuos en cada grupo.

sST2: suponiendo varianzas distintas, una diferencia de medias a detectar de al menos 18 unidades, y suponiendo desviaciones típicas en cada grupo igual a 13 unidades para el grupo control y 20 para el grupo de casos, se obtienen al menos 15 individuos en cada grupo.

TAPSE: suponiendo varianzas distintas, una diferencia de medias a detectar de al menos 4.64 unidades, y suponiendo desviaciones típicas en cada grupo igual a 2.5 unidades para el grupo control y 5 para el grupo de casos, se obtienen al menos 13 individuos en cada grupo.

Para valorar la relación con las variables NYHA y PAP (presión arterial pulmonar) se han estimado las proporciones esperadas en los grupos para el cálculo de los tamaños muestrales. Se estima que serán necesarios en general, unos 15 individuos en cada grupo. La información desglosada por variables se muestra a continuación:

NYHA: Se ha supuesto un 5% de pacientes con NYHA mayor o igual a 3 en el grupo control y un 50% en el grupo de casos, obteniéndose un tamaño muestral igual a 15 individuos en cada grupo.

PAP: Se ha supuesto un 0.25% de pacientes con PAP mayor a 55 en el grupo control y un 40% en el grupo de casos, obteniéndose un tamaño muestral igual a 15 individuos en cada grupo.

Esquema del estudio

Para demostrar la veracidad o falsedad de las hipótesis, se ha diseñado un estudio prospectivo y observacional en el que se han incluido de forma consecutiva a pacientes, atendidos en la consulta monográfica de HP del Hospital Universitario de Jerez de la Frontera (Cádiz), con criterios ecocardiográficos de alta probabilidad de HP, en situación estable; y a controles, enfermos de

patologías respiratorias o cardíacas, procedentes de las consultas de Cardiología, Neumología o Medicina Interna.

Tras el consentimiento informado, se estableció en primer lugar la valoración clínica y se optimizó el tratamiento, de modo que el momento de inclusión en el estudio correspondió con una situación clínica estable.

A continuación, se valoraron las características clínicas y se realizaron espirometría/difusión pulmonar, TM6M, radiografía de tórax (y en su caso TAC o gammagrafía ventilación-perfusión), determinaciones analíticas, que incluyeron concentración sérica de NT-proBNP, sST2, CA-125 y creatinina, ecocardiografía y, en los casos posibles en los que no estuviera realizado, cateterismo cardíaco.

Atendiendo a la presencia de síntomas de insuficiencia cardíaca derecha, síncope, la clase funcional, el TM6M, la concentración de NT-proBNP y ecocardiografía (área de AD o presencia de derrame pericárdico), los pacientes fueron clasificados como de riesgo pronóstico bajo (empeoramiento o mortalidad a los 12 meses <5%), medio (5-10%) o alto (>10%), acorde a lo establecido en la guía clínica de hipertensión pulmonar ESC/ERS de 2015 (13).

Los pacientes fueron seguidos durante 12 meses, registrando el número de ingresos como consecuencia de la HP y la mortalidad de estos. En concreto, no fueron considerados los ingresos atribuibles a descompensaciones de la enfermedad de base diferente a la propia HP. A lo largo del seguimiento se realizaron los ajustes terapéuticos de acuerdo con las Guías clínicas anteriormente indicadas y a los criterios clínicos del médico a cargo del enfermo.

Mediciones

Determinaciones analíticas

Se obtuvieron muestras de sangre en ayunas, mediante extracción venosa en tubos Vacutainer con separador de gelosa. Las determinaciones analíticas básicas en suero, como creatinina, troponina, proteína C reactiva (PCR) o creatin-quinasa (CK), se analizaron en condiciones de ayuno, en muestras de suero frescas el mismo día de la extracción. La estimación del FG se realizó mediante la fórmula MDR/CKD-EPI.

La determinación de NT-proBNP se realizó directamente tras su llegada al laboratorio de bioquímica del centro; las muestras restantes de suero fueron alicuotadas y congeladas a -20°C hasta la determinación de sST2 y de CA-125.

1) La concentración de NT-proBNP en plasma se realizó mediante inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (ECLIA), *Roche Diagnostics*©, París, Francia). Los valores indicativos de riesgo de HP atendiendo a esta determinación son: Riesgo bajo de HP (<300ng/L), riesgo intermedio de HP (300-1400ng/L), riesgo alto de HP (>1.400ng/L) (13).

2) sST2 (suero o plasma), mediante ELISA en sandwich (Presage ST2 assay, Critical Diagnostics, San Diego, California. USA). El intervalo de referencia de los percentiles 5 y 95 para varones normales y sanos es de 8.5-49.3 ng / mL; en las mujeres es de 7.1-33.5ng/mL y en el grupo completo es 1,75-34,3 (244).

3) CA-125, determinada mediante ECLIA en sandwich (*Roche Diagnostics*©. París, Francia). El intervalo de referencia en pacientes sanos es <35U/ml (percentil 95). Un resultado del test > 35 U/ML se considera anormal (261).

Determinaciones ecocardiográficas

Se realizó estudio ecocardiográfico transtorácico bidimensional y estudios Doppler con ecógrafos equipados con transductores de 2.5 a 3.5 MHz (iE33 Phillips Medical Systems, The Best, Holanda). Todos los exámenes fueron llevados a cabo por un ecografista experimentado, sin conocimiento de los datos clínicos ni analíticos del paciente. Las diferentes mediciones ecocardiográficas se realizaron siguiendo las guías de práctica clínica (262).

Se estimó el área de la aurícula derecha (AD) y el diámetro telediastólico del ventrículo derecho (DTDVD) en el plano apical, así como el desplazamiento del plano tricuspídeo durante la sístole (TAPSE), el tiempo de contracción isovolumétrica sumado al tiempo de eyección ventricular dividido entre el tiempo de eyección (índice de Tei) y la onda sistólica del anillo tricuspídeo por Doppler Tisular (DTI-S) para estimar la función sistólica del ventrículo derecho (110).

Para analizar el acoplamiento ventrículo-arterial, empleamos la fórmula propuesta por Guazzi et al: acoplamiento V-A= TAPSE/PAPS (presión sistólica de la arteria pulmonar) (112) (114).

Para el estudio de la presión pulmonar, se empleó la técnica Doppler continuo para analizar la curva de la insuficiencia tricuspídea en todos los planos disponibles, con una velocidad de barrido de 100 mm/segundo, registrándose la máxima velocidad de dicho flujo durante la sístole (13) (110) (262).

Tanto el CCD como la prueba de TM6M se realizaron según los estándares de práctica clínica habitual explicados anteriormente (*ir al apartado Diagnóstico página 40*).

RECOGIDA Y ANÁLISIS DE LOS DATOS

Los datos fueron expresados como número y porcentaje, en el caso de variables cualitativas, o como mediana e intervalo intercuartiles, en el caso de variables cuantitativas. Se comprobó la normalidad en la distribución de las variables continuas mediante pruebas de Kolmogorov-Smirnov. Las diferencias entre grupos se analizaron mediante el test de chi cuadrado o mediante t-Student, con prueba de Levene para igualdad de varianzas, si las variables cuantitativas seguían una distribución normal, o mediante la U de Mann-Whitney, en caso contrario. La relación entre dos variables cuantitativas se analizó mediante el coeficiente de correlación de Spearman o el de Pearson. Atendiendo a la existencia de ingresos o de muerte en el periodo de seguimiento, se realizó un análisis bivalente de los parámetros asociados a los mismos. Las variables significativamente asociadas a ingreso/muerte en el análisis bivalente, se introdujeron en un análisis multivalente mediante regresión logística de Cox, en el que el tiempo se consideró como el periodo desde la inclusión hasta el primer ingreso hospitalario, hasta el exitus o hasta el final de seguimiento. Las variables asociadas a ingreso hospitalario o a supervivencia fueron categorizadas en función de los valores recomendados por las Guías de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la Sociedad Europea Respiratorio (ERS) (13) o de la mediana en la serie de casos. Las curvas de supervivencia se determinaron mediante el método de Kaplan-Meier, y se compararon mediante el test de Log-rank. Los análisis se llevaron a cabo con el paquete estadístico IBM SPSS Statistics v.24. Se consideró significativa una $p < 0,05$.

ASPECTOS ÉTICOS

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación (CEI) del Área Sanitaria Jerez-Costa Noroeste y Sierra de Cádiz con fecha 14 de octubre de 2019. Todos los procedimientos realizados en los pacientes cumplían los principios éticos de la investigación en seres humanos que se recogen en la última revisión de la declaración de Helsinki (Fortaleza, 2013) y en la actual Legislación Española en materia de estudios observacionales. Además, se respetará la confidencialidad y secreto de la información de carácter personal siguiendo ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos y el R.D. 994/93. En todos los casos se solicitó el consentimiento informado por escrito.

TRATAMIENTO DE LA BIBLIOGRAFÍA

La búsqueda bibliográfica se ha realizado por las siguientes vías: revisión de monografías y búsquedas en bases de datos (PubMed, Scopus, ScienceDirect, Web of Science, Cochrane, ClinicalTrial.gov) usando los fondos, por un lado, de la Biblioteca de Ciencias de la Salud de la Universidad de Cádiz, y, por otro lado, de la Base de Datos de Revistas Médicas de la Consejería de Salud.

Para el tratamiento de esta utilizamos como gestor bibliográfico a Zotero y la normativa de la Convención de Vancouver.

RESULTADOS

RESULTADOS

I. Análisis transversal

Análisis diferencial entre casos y controles

Se incluyó a 48 pacientes con diagnóstico de alta probabilidad de HP pertenecientes a diferentes grupos clínicos y se compararon con un grupo control de 23 voluntarios sin HP, pero afectados de otras patologías.

En la Tabla 18 se muestran las características basales de ambos grupos.

Tabla 18. Características clínicas y funcionales entre casos y controles.

Características clínicas	Controles (n=23)	Pacientes con HP (n=48)	p
Edad (años)	65 (62-70)	70 (61-75)	0.210
Sexo, hombres (n, %)	12 (52)	16 (33)	0.128
NYHA > 3 (n, %)	2 (9)	21 (43)	<0.001
TM6M (metros)	600 (350-600)	364 (113-500)	0.001

Abreviaturas: NYHA: clasificación funcional de la New Yor Heart Association; TM6M: test marcha de los 6 minutos; HP: Hipertensión Pulmonar.

Datos proporcionados como mediana (intervalo intercuartiles) o como número absoluto (porcentaje)

No existían diferencias significativas respecto a edad y sexo entre los casos y los controles. El grupo de casos presentaba una capacidad funcional más limitada respecto a los controles, con diferencias significativas tanto en la clasificación de la NYHA como en el TM6M.

El tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la HP hasta la inclusión en el estudio fue de 11 meses (rango intercuartil [IQR] 2-31 meses).

En la Tabla 19 se presentan los resultados de los parámetros ecocardiográficos analizados, tanto en el grupo de casos como en controles.

Tabla 19. Características ecocardiográficas entre casos y controles.

Características ecocardiográficas	Controles (n=23)	Pacientes con HP (n=48)	p
FEVI (%)	65 (63-66)	65 (61-66)	0.124
PAPS (mmHg)	24 (21-30)	55 (42-70)	<0.001
PAPm estimada (mmHg)	13 (12-14)	40 (28-49)	0.002
VRT (m/seg)	2.3 (2.0-2.5)	3.2 (3.0-3.7)	<0.001
Área AD (cm ²)	16 (15-17)	22 (18-28)	<0.001
TAPSE (mm)	24 (22-26)	19 (14-23)	0.001
DTI-S (cm/seg)	13 (12-14)	11 (10-13)	0.003
DTDVD (mm)	38 (34-41)	47 (41-51)	<0.001
PAAT (miliseg)	133 (127-134)	76 (68-98)	<0.001
VAC (mm/mmHg)	1.02 (0.78-1.17)	0.38 (0.22-0.56)	<0.001
Índice Tei	0.37 (0.27-0.43)	0.56 (0.33-0.72)	0.018

Abreviaturas: FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo. PAPS: presión arterial pulmonar sistólica. PAPm: presión arterial pulmonar media. VRT: velocidad de regurgitación tricuspídea. Área AD; área de la aurícula derecha. TAPSE: desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídeo. DTI-S: onda sistólica tricuspídea por doppler tisular. DTDVD: diámetro telediastólico del ventrículo derecho. PAAT: tiempo de aceleración de la arteria pulmonar. VAC: acoplamiento ventrículo-arterial. Índice Tei: índice de rendimiento miocárdico.

Datos proporcionados como mediana (intervalo intercuartiles) o como número absoluto (porcentaje).

Ambos grupos tenían conservada la función sistólica del ventrículo izquierdo (no se observaron diferencias en la FEVI). En el grupo de los casos, existían valores de PAPS y PAPm significativamente superiores respecto a los controles, así como un DTDVD elevado y TAPSE, VAC y PAAT deprimidos. El área de la AD era significativamente superior en el grupo de casos.

Los resultados relativos a enzimas, biomarcadores y filtrado glomerular se presentan en la tabla 20.

Tabla 20. Concentraciones de parámetros analíticos en casos y controles.

Características analíticas	Controles (n=23)	Pacientes con HP (n=48)	p
Filtrado glomerular (ml/min)	88 (67-95)	62 (38-84)	0.005
NT-proBNP (pg/ml)	55 (29-186)	928 (286-2744)	<0.001
sST2 (ng/ml)	28 (20-43)	40 (34-50)	0.055
CA-125 (U/ml)	9 (8-11)	19 (11-24)	0.001
Troponina (ng/L)	2 (1-4)	20 (8-32)	<0.001
CK (U/L)	70 (60-115)	55 (39-96)	0.012
PCR (mg/L)	3 (1-15)	5 (4-12)	0.082

Abreviaturas: NT-proBNP: propéptido natriurético cerebral N-terminal; sST2: fracción soluble del receptor de supresión tumoral-2; CA-125: antígeno del cáncer 125; CK: creatin-kinasa; PCR; Proteína C reactiva
Datos proporcionados como mediana (intervalo intercuartiles) o como número absoluto (porcentaje)

Se observa que los pacientes con HP presentan una disminución del filtrado glomerular respecto a los controles, así como una elevación generalizada de todos los biomarcadores analizados como indicadores de daño miocárdico y sobrecarga de volumen. Dichas diferencias fueron estadísticamente significativas para NT-proBNP, CA-125 y troponinas. En el caso de sST2 y PCR las diferencias no alcanzaron la significación estadística.

La tasa de filtración glomerular estaba inversamente correlacionada con la concentración sérica de NT-proBNP ($r=-0,601$, $p<0,001$) y CA-125 ($r=-0,298$, $p=0,040$), pero no con la sST2 ($r=-0,190$, $p=0,195$).

Análisis diferencial entre los casos

Los enfermos con HP fueron clasificados en cuatro grupos, cuyas características demográficas, clínicas, analíticas y ecocardiográficas se presentan en las Tablas 21-24.

Tabla 21. Características clínicas y funcionales entre los casos de HP.

Características clínicas	Pacientes con HP					P
	Total (n=48)	Grupo 1 (n=12)	Grupo 2 (n=17)	Grupo 3 (n=10)	Grupo 4 (n=9)	
Edad (años)	70 (61-75)	61 (46-72)	74 (64-79)	69 (58-76)	70 (66-81)	‡, ¶,
Sexo, hombres (n, %)	16 (33)	0 (0)	8 (47)	6 (60)	2 (22)	‡, §,
NYHA > 3 (n, %)	21 (43)	7 (58)	7 (41)	5 (50)	2 (22)	
TM6M (metros)	364 (113-500)	325 (0-563)	430 (270-500)	200 (38-533)	378 (200-525)	

Abreviaturas: NYHA: clasificación funcional de la New Yor Heart Association; TM6M: test marcha de los 6 minutos; HP: Hipertensión Pulmonar.

Datos proporcionados como mediana (intervalo intercuartiles) o como número absoluto (porcentaje)

Group I vs Group II, ‡ p < 0.05, # p < 0.01, ## p < 0.001

Group I vs Group III, § p < 0.05, §§ p < 0.01, §§§ p < 0.001

Group I vs Group IV, ¶ p < 0.05, ¶¶ p < 0.01, ¶¶¶ p < 0.001

Los pacientes del grupo 1 tenían una edad significativamente menor que los pacientes de los grupos 2 y 4. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en la relación varón-mujer entre los diferentes subgrupos: en el grupo 1, el 100% eran mujeres; por el contrario, en los grupos 2 y 3, un alto porcentaje fueron varones.

La capacidad funcional del grupo 4 fue significativamente mejor que la del resto de los grupos: estos pacientes presentaban una menor NYHA I-II y una mayor distancia recorrida en el TM6M respecto al resto de grupos clínicos.

Dicha mejor capacidad funcional del grupo 4 se vio así mismo reflejada en el estudio ecocardiográfico. Se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto al resto de los grupos 1, 2 y 3 tanto en la PAP como en la capacidad funcional del VD y el grado de acoplamiento con la arteria pulmonar (PAPS, RAA, TAPSE, PAAT, VACC). Los pacientes con HP secundaria a la enfermedad tromboembólica crónica mantenían una menor PAP, una función de VD y acoplamiento ventrículo-arterial preservados frente al resto de subtipos de HP. No se observaron diferencias entre los grupos 1, 2 y 3.

Tabla 22. Características ecocardiográficas entre los casos de HP.

Características ecocardiográficas	Pacientes con HP					P
	Total (n=48)	Grupo 1 (n=12)	Grupo 2 (n=17)	Grupo 3 (n=10)	Grupo 4 (n=9)	
PAPS (mmHg)	55 (42-70)	64 (51-85)	56 (42-70)	55 (45-65)	42 (35-43)	¶
VRT (m/seg)	3.2 (3.0-3.7)	3.5 (3.0-4.0)	3.2 (2.9-3.7)	3.4 (3.0-3.6)	3.0 (2.6-3.1)	
Área AD (cm ²)	22 (18-28)	20 (17-28)	27 (22-29)	23 (21-26)	18 (16-20)	Δ, ΘΘ
TAPSE (mm)	19 (14-23)	19 (13-26)	16 (14-22)	21 (15-23)	23 (19-25)	Δ
DTI-S (cm/seg)	11 (10-13)	12 (10-17)	10 (9-13)	12 (9-13)	12 (11-14)	
DTDVD (mm)	47 (41-51)	48 (38-51)	46 (43-51)	53 (48-54)	41 (40-44)	
PAAT (miliseg)	76 (68-98)	76 (68-89)	70 (62-83)	79 (63-93)	101 (85-139)	¶, Δ
VAC (mm/mmHg)	0.38 (0.22-0.56)	0.30 (0.18-0.45)	0.34 (0.21-0.43)	0.38 (0.25-0.62)	0.55 (0.48-0.58)	¶, ΔΔ
Índice Tei	0.56 (0.33-0.72)	0.56 (0.28-0.90)	0.72 (0.65-0.73)	0.47 (0.36-0.67)	0.35 (0.30-0.39)	

Abreviaturas: FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo, PAPS: presión arterial pulmonar sistólica, PAPm: presión arterial pulmonar media, VRT: velocidad de regurgitación tricuspídea, área AD; área de la aurícula derecha, TAPSE: desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídeo, DTI-S: onda sistólica tricuspídea por doppler tisular, DTDVD: diámetro telediastólico del ventrículo derecho, PAAT: tiempo de aceleración de la arteria pulmonar, VAC: acoplamiento ventrículo-arterial, índice Tei: índice de rendimiento miocárdico.

Datos proporcionados como mediana (intervalo intercuartiles) o como número absoluto (porcentaje)

Group I vs Group IV, ¶ p < 0.05, ¶¶ p < 0.01, ¶¶¶ p < 0.001

Group II vs Group IV, Δ p < 0.05, ΔΔ p < 0.01, ΔΔΔ p < 0.001

Group III vs Group IV, Θ p < 0.05, ΘΘ p < 0.01, ΘΘΘ p < 0.001

Al analizar las concentraciones séricas de los biomarcadores entre los diferentes grupos clínicos, nuevamente observamos diferencias entre el grupo 4 frente al resto de grupos, con unas concentraciones séricas medianas de NT-proBNP, sST2 y CA-125 significativamente inferiores respecto a la mediana de los biomarcadores en los otros subgrupos clínicos. No se observaron diferencias de biomarcadores entre el resto de los subgrupos.

Tabla 23. Concentraciones de parámetros analíticos entre los casos de HP.

Características analíticas	Pacientes con HP					P
	Total (n=48)	Grupo 1 (n=12)	Grupo 2 (n=17)	Grupo 3 (n=10)	Grupo 4 (n=9)	
Filtrado glomerular (ml/min)	62 (38-84)	72 (66-91)	32 (19-52)	77 (55-93)	80 (51-83)	‡, ¥, Δ
NT-proBNP (pg/ml)	928 (286-2744)	768 (281-5125)	1700 (1169-6316)	754 (132-2583)	327 (177-575)	ΔΔΔ
sST2 (ng/ml)	40 (34-50)	37 (23-84)	44 (31-80)	41 (26-49)	18 (14-31)	¶, ΔΔ, ΘΘ
CA-125 (U/ml)	19 (11-24)	20 (14-24)	18 (14-64)	15 (10-76)	12 (8-21)	Δ
Troponina (ng/L)	20 (8-32)	12 (3-17)	32 (25-43)	17 (6-43)	8 (7-9)	ΔΔΔ
CK (U/L)	55 (39-96)	55 (41-59)	55 (40-115)	48 (29-110)	77 (24-130)	
PCR (mg/L)	5 (4-12)	6 (3-15)	5 (4-11)	4 (3-13)	31 (3-50)	

Abreviaturas: NT-proBNP: propéptido natriurético cerebral N-terminal; sST2: fracción soluble del receptor de supresión tumoral-2 ; CA-125: antígeno del cáncer 125 ; CK: creatin-kinasa; PCR; Proteína C reactiva

Datos proporcionados como mediana (intervalo intercuartiles) o como número absoluto (porcentaje)

Group I vs Group II, ‡ p < 0.05, # p < 0.01, ## p < 0.001

Group I vs Group III, § p < 0.05, §§ p < 0.01, §§§ p < 0.001

Group I vs Group IV, ¶ p < 0.05, ¶¶ p < 0.01, ¶¶¶ p < 0.001

Group II vs Group III, ¥ p < 0.05, ¥¥ p < 0.01, ¥¥¥ p < 0.001

Group II vs Group IV, Δ p < 0.05, ΔΔ p < 0.01, ΔΔΔ p < 0.001

Group III vs Group IV, Θ p < 0.05, ΘΘ p < 0.01, ΘΘΘ p < 0.001

En cuanto al riesgo de mortalidad a 12 meses, sólo se observó una diferencia significativa en la comparación del grupo 2 frente al 4, con mejor tasa de supervivencia para este último.

Tabla 24. Distribución por grupos de riesgo de los casos de HP.

Grupo de riesgo (n, %)	Pacientes con HP					Δ
	Total (n=48)	Grupo 1 (n=12)	Grupo 2 (n=17)	Grupo 3 (n=10)	Grupo 4 (n=9)	
Riesgo bajo	17 (35)	4 (33)	3 (18)	3 (30)	7 (78)	
Riesgo intermedio	17 (35)	4 (33)	9 (53)	3 (30)	1 (11)	
Riesgo alto	14 (30)	4 (33)	5 (29)	4 (40)	1 (11)	

Nota: Group II vs Group IV, Δ p < 0.05, ΔΔ p < 0.01, ΔΔΔ p < 0.001

Análisis de datos hemodinámicos y ecocardiográficos en los casos

Se solicitó la realización de cateterismo cardíaco derecho, atendiendo a las recomendaciones de las guías de práctica clínica vigentes al inicio del estudio: pacientes con alta probabilidad de HP en los que había sospecha de grupo 1 (HAP) o grupo 4 (HPTEC) en función de otras pruebas complementarias realizadas y en aquellos de los grupos 2 (HP secundaria a cardiopatía) y 3 (HP secundaria a neumopatías), cuando la HP era desproporcionada o se sospechaban formas mixtas. Finalmente, por las limitaciones expuestas al final de este documento, sólo se realizó en el 50% del total de los casos (n=23). En el grupo 1, un 58% (n=7); grupo 2, un 47% (n=8); grupo 3, un 30% (n=3) y en el grupo 4, un 56% (n=5).

Los datos de los parámetros obtenidos por cateterismo en comparación a los detectados por ecocardiografía se presentan en la tabla 25.

Tabla 25. Descripción de datos hemodinámicos y ecocardiográficos en los casos.

Variables	Grupo 1 (n=7)		Grupo 2 (n=8)		Grupo 3 (n=3)		Grupo 4 (n=5)		Total (n=23)	
	Eco	CCD	Eco	CCD	Eco	CCD	Eco	CCD	Eco	CCD
PAPS (mmHg)	68 (57-90)	72 (59-78)	50 (38-68)	44 (35-61)	65 (57-78)	73 (51-95)	41 (35-62)	65 (60-71)	57 (42-78)	62 (47-73)
PAPm (mmHg)	44 (33-53)	51 (40-54)	44 (36-47)	31 (27-38)	49 (32-49)	47 (33-49)	28 (26-32)	34 (27-37)	42 (30-49)	35 (31-49)
PCP (mmHg)	10 (5-14)	10 (5-17)	21 (18-23)	19 (17-22)	9 (7-17)	9 (7-21)	12 (11-14)	13 (11-15)	14 (10-19)	15 (10-19)

Abreviaturas: PAPS: presión arterial pulmonar sistólica, PAPm: presión arterial pulmonar media, PCP: presión capilar pulmonar. CCD: cateterismo cardíaco derecho.

Datos proporcionados como mediana (intervalo intercuartiles)

En la tabla 26 se presentan las correlaciones entre las mediciones ecocardiográficas y las tomadas mediante cateterismo cardíaco derecho.

Tabla 26. Correlaciones entre datos hemodinámicos y ecocardiográficos en los casos.

Variables	Mediciones ecocardiográficas	Mediciones por CCD	r	P
PAPS (mmHg)	55 (42-70)	62 (47-33)	0.60	0.006
PAPm (mmHg)	40 (29-49)	35 (31-49)	0.28	0.312
PCP (mmHg)	16 (10-18)	15 (10-19)	0.92	< 0.001

Abreviaturas: PAPS: presión arterial pulmonar sistólica, PAPm: presión arterial pulmonar media; PCP: presión capilar pulmonar. Datos proporcionados como mediana (intervalo intercuartiles)

Existió una correlación estadísticamente significativa entre la presión pulmonar sistólica estimada por ecocardiografía con la medición invasiva de la PAP sistólica en aquellos pacientes a los que se les realizó un cateterismo cardíaco derecho (n=24), (r=0,603; p=0,006). (Figura 20).

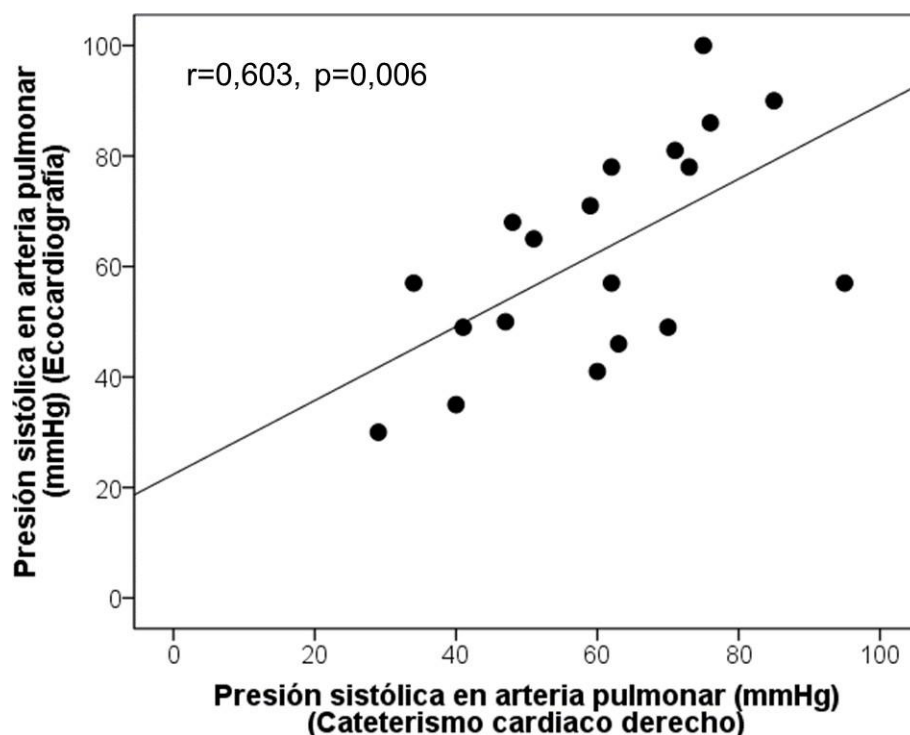


Figura 20. Correlación entre la presión sistólica en arteria pulmonar medida por cateterismo derecho y ecocardiografía en enfermos con hipertensión pulmonar.

Así mismo, se estudió la correlación existente entre la PCP estimada por ecocardiografía mediante la fórmula: $PCP = (E/e \text{ lateral}) \times 1.24 + 1.9$ y la PCP medida por cateterismo cardíaco derecho

en aquellos pacientes en los cuáles se había llevado a cabo el procedimiento. Se detectó una correlación estadísticamente significativa ($r=0,920$; $p < 0,001$).

Tratamientos por grupo entre los casos de HP

Los tratamientos de los pacientes con HP se muestran en la Tabla 27.

Tabla 27. Tratamientos de los pacientes afectados de HP.

Tratamientos (n, %)	Total (n=48)	Grupo I (n=12)	Grupo II (n=17)	Grupo III (n=10)	Group IV (n=9)
Oxígeno	11 (23)	3 (25)	4 (24)	4 (40)	0
Diuréticos	39 (81)	8 (67)	15 (88)	8 (80)	8 (89)
Anticoagulantes	36 (75)	5 (42)	16 (94)	6 (60)	9 (100)
Calcioantagonistas	11 (23)	5 (42)	1 (6)	3 (30)	2 (22)
Antagonistas del receptor de endotelina	9 (19)	4 (33)	1 (6)	1 (10)	3 (33)
Inhibidores de la PDE-5	13 (27)	7 (58)	2 (12)	3 (30)	1 (11)
Estimuladores de la GCs	3 (6)	0	1 (6)	1 (10)	1 (11)
Agonistas de los receptores de prostaciclina	7 (14)	7 (58)	0	0	0

Abreviaturas: PDE-5; Fosfodiesterasa-5; GCs: Guanilato Ciclasa.

Correlaciones entre biomarcadores y otros parámetros pronósticos en la totalidad de la muestra (casos y controles)

Al evaluar la totalidad de individuos estudiados (casos y controles), se detectó una correlación estadísticamente significativa entre la concentración sérica de los tres biomarcadores y otros parámetros pronósticos (Tablas 28-29).

Tabla 28. Correlaciones estadísticas (Spearman) entre biomarcadores séricos y parámetros ecocardiográficos en el global de la muestra.

Variables ecocardiográficas	NT-proBNP (pg/ml)		sST2 (ng/ml)		CA-125 (U/ml)	
	r	P	r	p	r	p
PAPS (mmHg)	0.712	<0.001	0.241	0.047	0.446	<0.001
PAPm estimada	0.643	<0.001	0.394	0.017	0.330	0.049
VRT (m/seg)	0.635	<0.001	0.186	0.120	0.324	0.006
Área AD (cm ²)	0.645	<0.001	0.326	0.007	0.443	<0.001
TAPSE (mm)	-0.608	<0.001	-0.330	0.006	-0.424	<0.001
DTI-S (cm/seg)	-0.433	<0.001	-0.009	0.947	-0.388	0.002
DTDVD (mm)	0.562	<0.001	0.296	0.016	0.363	0.003
PAAT (miliseg)	-0.754	<0.001	-0.339	0.021	-0.440	0.002
VAC (mm/mmHg)	-0.794	<0.001	-0.329	0.007	-0.516	<0.001

Abreviaturas: PAPS: presión arterial pulmonar sistólica. PAPm: presión arterial pulmonar media. VRT: velocidad de regurgitación tricuspídea. Área AD; área de la aurícula derecha. TAPSE: desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídeo. DTI-S: onda sistólica tricuspídea por doppler tisular. DTDVD: diámetro telediastólico del ventrículo derecho. PAAT: tiempo de aceleración de la arteria pulmonar. VAC: acoplamiento ventrículo-arterial. Índice Tei: índice de rendimiento miocárdico. NT-proBNP: pro péptido natriurético cerebral N-terminal. SST2: fracción soluble del receptor de supresión tumoral-2. CA-125: antígeno del cáncer 125.

Hubo una correlación estadística e inversamente significativa entre la concentración sérica de NT-proBNP, sST2 y CA-125 y la distancia recorrida en metros en el TM6M (NT-proBNP, $r=-0,440$, $p=0,002$; sST2, $r=-0,460$, $p=0,001$; CA-125, $r=-0,394$, $p=0,006$).

Tabla 29. Correlaciones estadísticas (Spearman) entre biomarcadores séricos y otros parámetros (NYHA, TM6M) en el global de la muestra.

	NTproBNP (pg/ml)	p	sST2 (ng/ml)	p	CA-125 (U/ml)	p
NYHA						
I o II (n=27)	282 (91-498)	0.001	24 (19-40)	<0.001	12 (9-19)	0.002
III o IV (n=21)	1746 (732-5968)		50 (36-89)		24 (15-76)	
Estimación del riesgo						
Riesgo bajo (n=17)	305 (173-406)	<0.001	23 (15-35)	<0.001	13 (10-20)	0.009
Riesgo intermedio (n=17)	1231 (722-2529)		39 (29-50)		18 (12-40)	
Riesgo alto (n=14)	3510 (1198-6339)		67 (42-92)		36 (16-79)	

Abreviaturas: NYHA: clasificación funcional de la New Yor Heart Association; NT-proBNP: propéptido natriurético cerebral N-terminal; SST2: fracción soluble del receptor de supresión tumoral-2; CA-125: antígeno del cáncer 125

II. Análisis prospectivo

Los enfermos fueron seguidos doce meses o hasta la muerte en el caso de que ésta hubiera ocurrido con anterioridad.

El número de ingresos y/o muerte de los enfermos durante el seguimiento se indica a continuación.

Análisis diferencial entre casos y controles

Tabla 30. Evolución de los casos y controles tras 12 meses de seguimiento.

Variable	Controles (n=23)	Enfermos con HP (n=48)	P
Número de ingresos tras 12 meses de seguimiento (n, %)			
Ninguno	21 (91)	27 (56)	0.001
Uno	2 (9)	7 (15)	
Dos o más	0 (0)	15 (29)	
Muerte (n,%)	0 (0)	6 (13)	0.054

Abreviaturas: HP: Hipertensión Pulmonar.

Se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto al número de ingresos/año entre los casos y controles. Un total de veinte y dos pacientes (44%) fueron hospitalizados como consecuencia del empeoramiento de la HP y la insuficiencia cardiaca derecha en el periodo de seguimiento de 12 meses (7 pacientes requirieron un ingreso y 15 dos o más ingresos).

Igualmente, la tasa de fallecimientos fue mayor en el grupo de casos, grupo en el que se produjeron 6 fallecimientos, entre muertes hospitalarias o en domicilio, frente a ninguno en el grupo control. Las curvas de supervivencia de pacientes con HP y controles se representan en la figura 21.

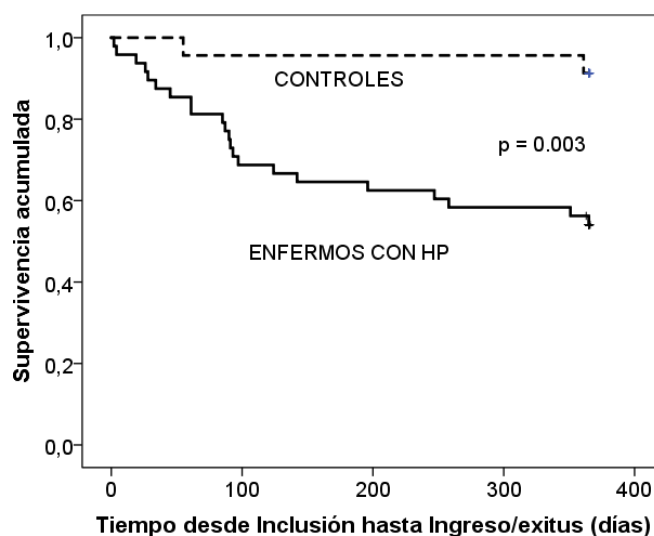


Figura 21. Curvas de supervivencia de controles y de enfermos con hipertensión pulmonar (HP)

Análisis diferencial entre los casos

La Tabla 31 muestra los parámetros demográficos, clínicos, ecocardiográficos y analíticos en función de si se produjo o no el ingreso y/o la muerte durante el periodo de 12 meses de seguimiento.

Tabla 31. Características demográficas, clínicas, ecocardiográficas y analíticas de los casos en función del objetivo conjunto hospitalización y/o muerte.

Características clínicas	No ingreso ni muerte (n=26)	≥ 1 ingreso y/o muerte (n=22)	p
Edad (años)	68 (60-74)	72 (62-78)	0.379
Sexo, hombres (n, %)	10 (39)	6 (27)	0.542
NYHA > 3 (n, %)	3 (12)	18 (82)	<0.001
TM6M (metros)	490 (350-550)	125 (50-325)	<0.001
Variables ecocardiográficas			
FEVI (%)	63 (58-66)	65 (62-66)	0.159
PAPS (mmHg)	46 (40-57)	65 (54-79)	0.003
VRT (m/seg)	3.1 (3.0-3.5)	3.5 (3.0-3.8)	0.798
Area AD (cm ²)	20 (18-24)	26 (22-29)	0.008
TAPSE (mm)	22 (17-24)	18 (13-22)	0.009
S-DTI (cm/seg)	11 (10-13)	11 (10-13)	0.810
DTDVD (mm)	45 (40-47)	50 (44-53)	0.019
PAAT (ms)	78 (69-100)	72 (62-93)	0.408
VAC (mm/mmHg)	0.45 (0.34-0.61)	0.25 (0.18-0.37)	0.002
Características analíticas			
Filtrado glomerular (ml/min)	69 (36-85)	57 (39-84)	0.596
NT-proBNP (pg/ml)	361 (192-1680)	1514 (813-6039)	0.005
sST2 (ng/ml)	25 (18-40)	58 (37-92)	<0.001
CA-125 (U/ml)	14 (10-20)	29 (15-79)	0.006
Troponina (ng/L)	10 (9-31)	22 (11-36)	0.119
CK (U/L)	54 (40-124)	55 (31-80)	0.268
PCR (mg/L)	4.2 (3.6-10.1)	9.4 (3.5-22.7)	0.347

Abreviaturas: NYHA: clasificación funcional de la New Yor Heart Association. TM6M: test marcha de los 6 minutos. HP: Hipertensión Pulmonar. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo. PAPS: presión arterial pulmonar sistólica. PAPm:

presión arterial pulmonar media. VRT: velocidad de regurgitación tricuspídea. Área AD; área de la aurícula derecha. TAPSE: desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídeo. DTI-S: onda sistólica tricuspídea por doppler tisular. DTDVD: diámetro telediastólico del ventrículo derecho. PAAT: tiempo de aceleración de la arteria pulmonar. VAC: acoplamiento ventrículo-arterial. Índice Tei: índice de rendimiento miocárdico. NT-proBNP: propéptido natriurético cerebral N-terminal. SST2: fracción soluble del receptor de supresión tumoral-2. CA-125: antígeno del cáncer 125. CK: creatin-kinasa. PCR: Proteína C reactiva. Datos proporcionados como mediana (intervalo intercuartiles) o como número absoluto (porcentaje)

Se puede observar que las variables asociadas a la hospitalización y/o fallecimientos fueron NYHA, TM6M, PAPS, RAA, TAPSE, DTDVD, VAC y concentraciones séricas de NT-proBNP, sST2 y CA-125 (Figuras 22-24).

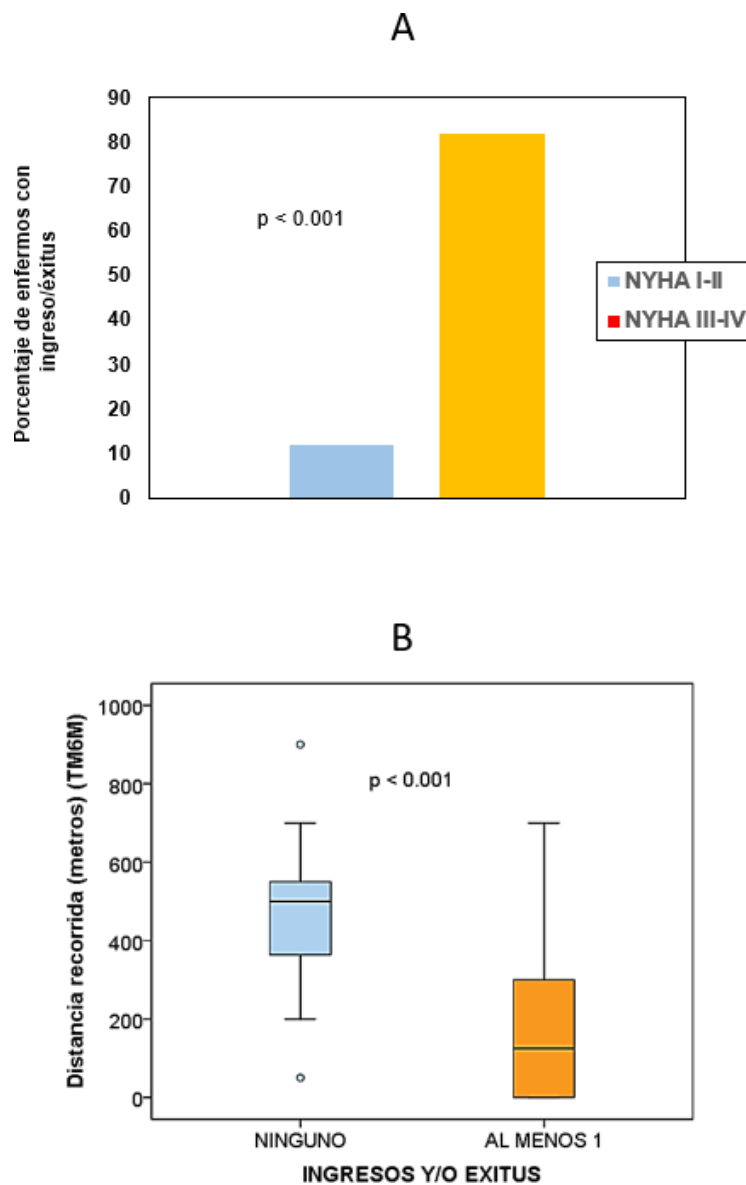


Figura 22. Ingresos y/o exitus de los enfermos con hipertensión pulmonar en función de (A) la existencia de clasificación funcional NYHA o (B) de la distancia recorrida en el test de la marcha de los 6 minutos (TM6M).

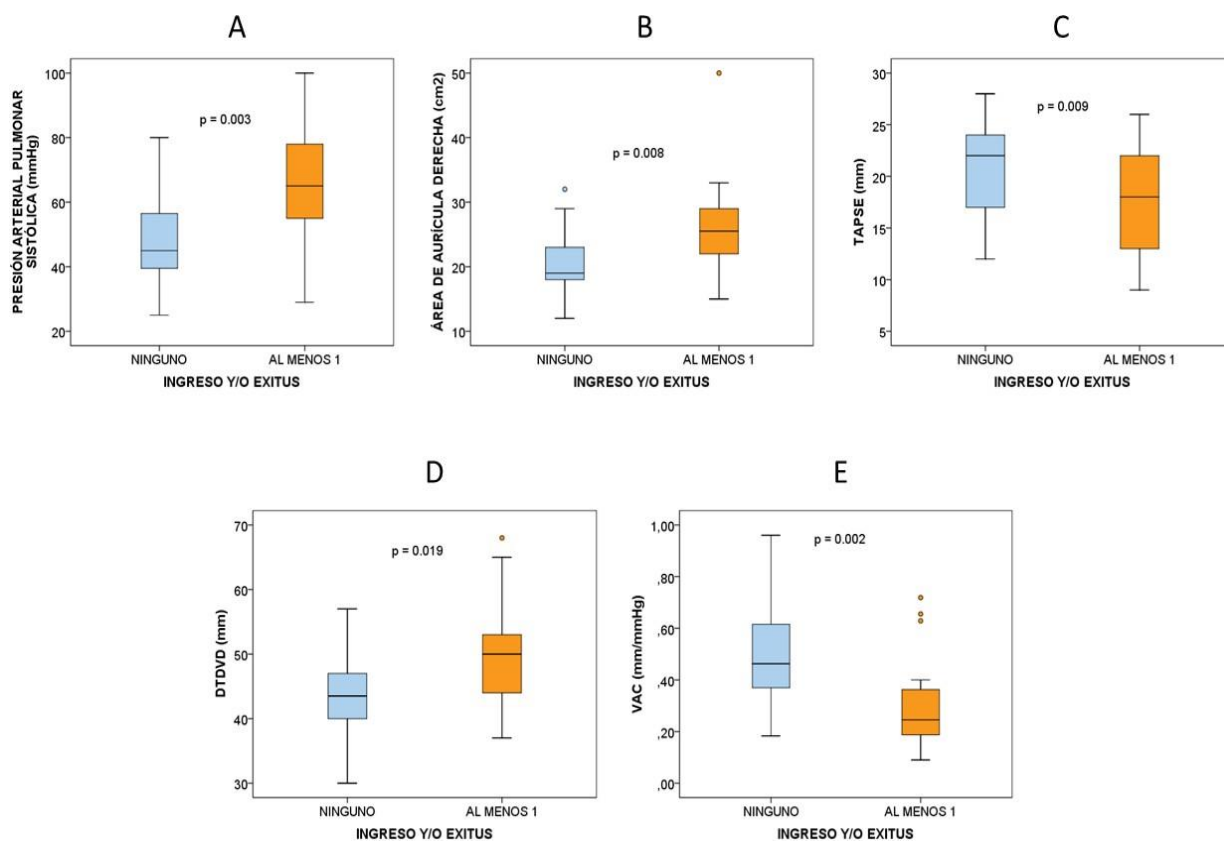


Figura 23. Ingresos y/o exitus de los enfermos con hipertensión pulmonar en función de los valores de diversos parámetros ecocardiográficos. (A) Presión arterial pulmonar sistólica. (B) Área de aurícula derecha. (C) Desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídeo (TAPSE). (D) Diámetro telediastólico del ventrículo derecho (DTDVD). (E) acoplamiento ventrículo-arterial (VAC).

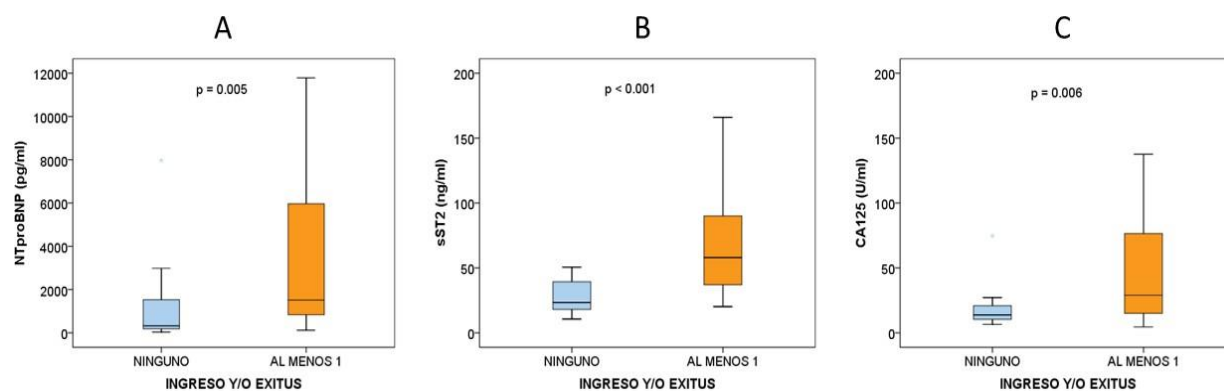


Figura 24. Ingresos y/o exitus de los enfermos con hipertensión pulmonar en función de los valores de diversos biomarcadores. (A) Propéptido natriurético cerebral N-terminal (NT-proBNP). (B) Fracción soluble del receptor de supresión tumoral-2 (sST2). (C) Antígeno del cáncer 125 (CA-125).

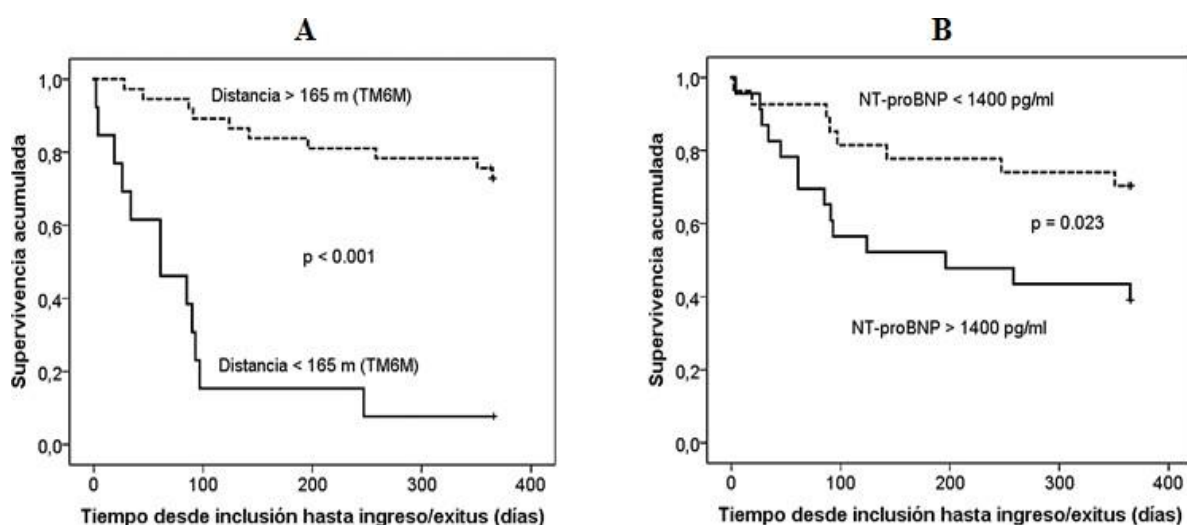
Las variables estadísticamente significativas en el análisis bivariante se incluyeron en una regresión logística de Cox, en la que el tiempo era el periodo desde la inclusión hasta la primera hospitalización y/o a la muerte. Se incluyeron en un modelo final aquellos parámetros significativamente asociados a la variable independiente (Tabla 32). El modelo más convincente fue el que incluía NT-proBNP, TM6M, sST2 y TAPSE (Tabla 32). El principio de proporcionalidad de las variables se comprobó previamente mediante el análisis de las curvas de supervivencia.

Tabla 32. Modelo multivariante de las variables asociadas a hospitalización y/ o muerte.

	Beta	Wald	P	Hazard ratio	95% Intervalo de confianza	
					Límite inferior	Límite superior
TM6M (metros)	-0.005	13.448	<0.001	0.995	0.992	0.998
NT-proBNP (pg/ml)	0.000	5.123	0.024	1.000	1.000	1.000
sST2 (ng/ml)	0.043	18.187	<0.001	1.044	1.024	1.065
TAPSE (mm)	-0.089	2.806	0.094	0.914	0.824	1.015

Abreviaturas: TM6M: test marcha de los 6 minutos. NT-proBNP: propéptido natriurético cerebral N-terminal. SST2: fracción soluble del receptor de supresión tumoral-2. TAPSE: desplazamiento sistólico del plano del anillo tricúspideo.

Estas variables se categorizaron según los puntos de corte recomendados por las Guías de de la Sociedad Europea de Cardiología (ESCS) y de la Sociedad Europea Respiratorio (ERS) (13) en el caso del NT-proBNP (>1.400 pg/ml) y el TM6M (<165 m), o según el valor mediano del TAPSE y la sST2 en el grupo total de pacientes. El análisis de Kaplan Meyer para cada una de estas variables se muestra en la Figura 25.



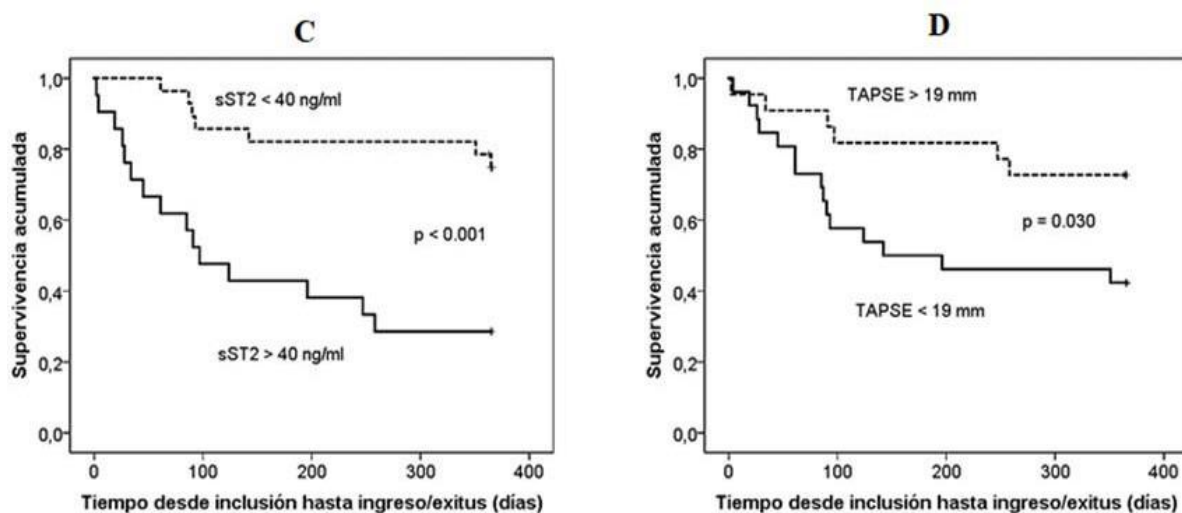


Figura 25. Curvas de supervivencia de los enfermos con HP en función de los siguientes parámetros: A) Distancia recorrida en el test de marcha de 6 minutos (TM6M). B) Concentración sérica de NT-proBNP. C) Concentración sérica de sST2. D) desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspideo (TAPSE).

Atendiendo al TM6M y utilizando como punto de referencia 165 metros (punto de corte a partir del cual se define a un paciente como alto riesgo en las Guías de la Sociedad Europea de Cardiología (ESCS) y de la Sociedad Europea Respiratorio (ERS) (13), la supervivencia a 365 días para aquellos que presentaron en el momento de la inclusión una distancia recorrida en el TM6M < 165 m era de sólo un 8%, frente al 73% de los que podían recorrer una distancia mayor. Otro de los parámetros previamente relacionados con la supervivencia es la concentración sérica de NT-proBNP, habiéndose establecido un punto de corte en las guías de HP de la ESC de 1400 pg/ml; en nuestra serie los individuos con unos niveles séricos mayores de dicho valor tuvieron una supervivencia al año de un 39% frente a un 70% de aquellos con menores concentraciones. Los puntos de corte para otro biomarcador, sST2, y para TAPSE no han sido establecidos previamente; de ahí que adoptáramos el valor de la mediana de casos. Para sST2, la supervivencia al año de los que presentaban una concentración sérica mayor de 40 ng/ml al inicio del estudio era de un 29%, frente a un 75% de aquellos con menores concentraciones. Y, finalmente, sólo un 42% de los enfermos con un TAPSE menor de 19 mm estaban vivos al cabo de 12 meses, frente a un 73% de aquellos con valores superiores.

Si hubiéramos usado la estratificación de riesgo de HP de las Sociedades Europeas (biblio), los enfermos con un riesgo considerado bajo presentarían un 5,9% (n=1 de 17) de ingresos/muerte, frente a un 52,9% (n=9 de 17) de aquellos con riesgo intermedio y un 85,7% (n=12 de 14) de los enfermos con riesgo alto.

Se construyeron las curvas COR (Característica Operativa del Receptor) para cada uno de los parámetros asociados independientemente a la existencia de ingresos y/o exitus durante el seguimiento (Figura 26). El área bajo la curva para cada una de ellas se indica en la Tabla 33.

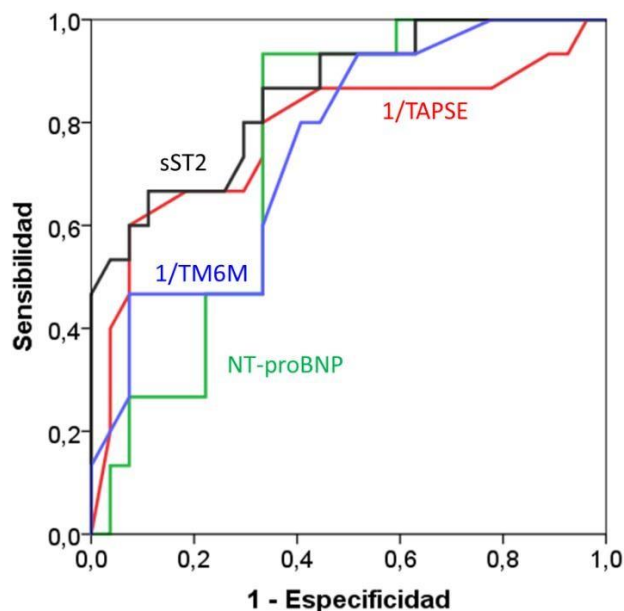


Figura 26. Curvas operativas del receptor que relacionan la hospitalización (al menos una hospitalización durante el seguimiento) y/o exitus y los valores inversos de la prueba de marcha de 6 minutos (TM6M) y la excursión sistólica del plano anular tricuspídeo (TAPSE), así como los niveles séricos del antígeno supresión de tumorigénesis soluble -2 (sST2) y porción N-terminal del pro péptido natriurético cerebral (NT-proBNP).

Tabla 33. Área bajo la curva para los valores inversos de la prueba de marcha de 6 minutos (TM6M) y la excursión sistólica del plano anular tricuspídeo (TAPSE), así como los niveles séricos del antígeno supresión de tumorigénesis soluble -2 (sST2) y porción N-terminal del pro péptido natriurético cerebral (NT-proBNP) relacionados con la hospitalización y/o exitus.

Variables de resultado de prueba	Área	Error estándar	95% de intervalo de confianza asintótico		Significación asintótica
			Límite inferior	Límite superior	
1/TM6M	0,779	0,084	0,615	0,943	0,003
NT-proBNP	0,746	0,076	0,597	0,894	0,009
sST2	0,854	0,060	0,736	0,973	0,000
1/TAPSE	0,751	0,076	0,601	0,900	0,008

Abreviaturas: TM6M: test marcha de los 6 minutos. NT-proBNP: pro péptido natriurético cerebral N-terminal. SST2: fracción soluble del receptor de supresión tumoral-2. TAPSE: desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídeo.

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

El estudio presentado ha analizado la utilidad diagnóstica y pronóstica de las concentraciones séricas de sST2 y CA-125 en enfermos con hipertensión pulmonar, así como su relación con determinados parámetros clínicos y ecocardiográficos. Hemos comprobado que, en relación a una muestra de controles enfermos con cardio o neumopatías sin hipertensión pulmonar, los casos estudiados presentaban una mayor limitación al esfuerzo, un mayor número de hospitalizaciones y una mayor mortalidad a doce meses de seguimiento.

Adecuación de la muestra y metodología

La muestra estaba constituida por 48 enfermos pertenecientes a diferentes grupos clínicos de HP. El diagnóstico de HP fue realizado en todos ellos atendiendo a la alta probabilidad ecocardiográfica de HP. La confirmación mediante CCD ocurrió en porcentajes que oscilaban entre el 30 y el 58%, según los diferentes grupos clínicos, debido al rechazo de los pacientes a someterse a dicha prueba. Sin duda, esto supone una limitación de nuestro estudio, pues las guías clínicas de HP ESC (13) recomiendan el CCD como la prueba estándar oro en todos los casos que se sospeche HAP o HPTEC y en los grupos 2 y 3 cuando puedan existir formas mixtas, HP desproporcionada o previamente al trasplante (13). Sin embargo, no debe dejar de atenderse a los deseos del enfermo tras explicación razonada de la prueba. Por otro lado, tanto en la bibliografía como en los casos de nuestra serie en los que se había realizado CCP y ecocardiografía, se describe una adecuada y significativa correlación estadística entre la determinación de las presiones pulmonares por cateterismo cardíaco y ecocardiografía-Doppler (263) (264). En nuestra muestra, se observaron correlaciones estadísticamente significativas entre la PAPS y la PAPm con unos coeficientes de correlación de $r=0.60$ y $r=0.92$, respectivamente, justificándose así el uso de la ecocardiografía como alternativa al CCD.

Por otro lado, la serie ha analizado como controles a individuos con diferentes enfermedades cardíacas o pulmonares que pudieran asociarse a HP, pero que en el momento de la selección presentaban una baja probabilidad ecocardiográfica de tenerla. Entendemos que este, en lugar de un grupo de individuos sanos, es el grupo control adecuado para la comparación de los parámetros en estudio. La selección de este grupo de controles supone un valor añadido a la hora de valorar la especificidad diagnóstica de los biomarcadores analizados.

Los enfermos fueron clasificados en cuatro grupos clínicos, de acuerdo a la literatura (13). Todos ellos presentaban un tratamiento que había sido optimizado con anterioridad a la inclusión en el estudio. La oxigenoterapia estaba prescrita en todos los grupos, salvo en el grupo 4. El 80% tomaban algún diurético y el 75% estaban anticoagulados, ya fuese por la existencia de fibrilación auricular o por la

presencia de enfermedad tromboembólica crónica. En cuanto a los fármacos que actuarían específicamente sobre la HP (13), figuraban los calcioantagonistas, inhibidores de la PDE-5, antagonistas del receptor de endotelina, agonistas de los receptores de prostaciclina y estimuladores de la guanilato ciclasa en porcentajes entre el 6 y el 27%, siendo los enfermos del grupo 1 aquellos en los que la proporción en la que estaban prescritos era mayor. Casos seleccionados de los grupos 2 y 3, que presentaban formas mixtas en las que predominaba la cardiopatía izquierda o la neumopatía, estaban así mismo recibiendo alguno de estos fármacos. El 17% de los pacientes estaban en terapia combinada con dos o más fármacos específicos, y el resto en monoterapia.

Con relación a la metodología, se llevó a cabo un análisis transversal en el momento de la inclusión al estudio y análisis prospectivo de 12 meses de seguimiento para analizar el valor pronóstico de los biomarcadores y los diferentes parámetros clínicos y ecocardiográficos de HP.

Análisis diferencial de los parámetros clínicos, ecocardiográficos y biomarcadores entre casos y controles

En el análisis transversal de casos y controles, se observó una peor capacidad cardiorrespiratoria en el grupo de los casos, cuantificada mediante el grado de disnea según la escala de la NYHA y la distancia recorrida en la prueba de los seis minutos de marcha.

Atendiendo a las características ecocardiográficas-Doppler, por definición, la PAPS y la PAPm fueron significativamente mayores en los casos con HP. Se detectaron, adicionalmente, las consecuencias de esta HP sobre cavidades derechas: aumento del diámetro del VD, mayor regurgitación tricuspídea, mayor área de la AD y menor velocidad en el flujo de salida medido en la arteria pulmonar (PAAT) en comparación con el grupo de controles. Y, profundizando en la valoración funcional del ventrículo derecho, se observó una disminución significativa del TAPSE y del DTI y un menor grado en el acoplamiento funcional entre el VD y la AP, atendiendo a parámetros como el VAC (114). No se observaron diferencias en la función sistólica del VI medida mediante la FEVI.

Los resultados ecocardiográficos observados en los enfermos con HP, si bien han sido descritos por otras series (264) (265), confieren validez a nuestros resultados y apoyan el papel de la ecocardiografía en manos expertas como alternativa al abordaje de esta patología, más aún en centros en los que el acceso a estudios hemodinámicos no sea posible. Y ello porque, entre otros motivos, el no tratar al paciente nunca será una opción. Adicionalmente, permite diagnosticar el origen pre o postcapilar de la HP, como ha quedado demostrado en nuestro estudio y en otros trabajos (266).

Respecto al análisis diferencial de los biomarcadores séricos, no se encontraron diferencias significativas entre los enfermos con HP y los controles en las concentraciones de la proteína C reactiva o de sST2, pero sí en el resto de biomarcadores estudiados (NT-proBNP, CA-125, CK y troponinas), indicativos de alteraciones a nivel del endotelio y del miocardio (267).

NT-proBNP (18) (207), es un marcador sintetizado y secretado por el miocardio ventricular en respuesta a la estimulación mecánica, por presión o sobrecarga de volumen, estimulación hormonal o simpática (208). En el contexto de la HP, tanto la presión transmural como la sobrecarga de volumen, la hipoxia o los factores proinflamatorios podrían promover su secreción (209) (210). Además, sus concentraciones pueden estar incrementadas por factores demográficos como la edad, el sexo femenino, el sobrepeso (211), otras causas de cardiopatía (212) (213) y la enfermedad renal crónica, guardando una relación inversa con la tasa de filtrado glomerular (214) (215).

sST2 es la fracción soluble del receptor de IL-1, cuyo ligando de unión es la IL-33 (216) (217). Se encuentra implicado en diferentes procesos inflamatorios y trastornos autoinmunes (219). Está presente en células epiteliales, linfocitos, células citotóxicas, fibroblastos y células endoteliales. Sus concentraciones séricas aumentan ante lesiones de las células o tejidos (220) (221), tal y como ocurre con el remodelado del endotelio vascular; esta sería la justificación de sus incrementos en lupus eritematoso sistémico (222), síndrome metabólico (226), insuficiencia cardíaca (232), cardiopatía isquémica (234) o en la HP (242) (243) (244) (245).

En nuestro estudio, no encontramos diferencias estadísticamente significativas con sST2 entre casos y controles.

En el campo de la HP, se había descrito que los niveles séricos de sST2 se encuentran elevados en pacientes con HAP respecto a controles sanos, alcanzando mayores concentraciones a mayor deterioro clínico (242) (243) (244). Consideramos que la ausencia de diferencias en nuestro estudio se debe principalmente al tamaño muestral y al estado proinflamatorio de nuestros controles que, debido a sus patologías de base (cardiopatía, EPOC, SAHS, factores de riesgo cardiovascular, etc), muy probablemente presentasen concentraciones de sST2 más elevadas que los controles sanos de otros estudios (219) (226) (227) (230). Se considera que sST2 no es un marcador específico de síntesis cardíaca, sino que su principal origen es un endotelio lesionado (227) (268); de ahí que su especificidad diagnóstica sea limitada (269) y estados proinflamatorios del endotelio condicionen niveles elevados del mismo (231).

CA-125 es una glicoproteína derivada de estructuras ginecológicas y de las serosas (pleura, pericardio, etc), que es secretada a plasma en respuesta a un estrés mecánico y/o inflamatorio (251)

(252). Se ha descrito un incremento de sus niveles séricos en patologías como la insuficiencia cardíaca (253), la cardiopatía isquémica (254), la EPOC (259) (260) e incluso en la HP (261). En el contexto de la insuficiencia cardíaca, sus concentraciones son más elevadas a mayor deterioro funcional (256) y a mayores alteraciones de los parámetros ecocardiográficos (257) y hemodinámicos (258).

En nuestro estudio, los niveles séricos de CA-125 eran significativamente mayores en los casos que en los controles, del mismo modo que otros estudios habían descrito diferencias en pacientes con EPOC con y sin HP (259) (260). Por tanto, podemos afirmar que CA-125 es una herramienta más en el diagnóstico de HP frente a pacientes con otras afecciones cardiopulmonares sin HP.

Es interesante señalar la relación de algunos de los parámetros estudiados con la tasa de filtración glomerular de los sujetos. En nuestro análisis, se observó una menor tasa de FG en el grupo de pacientes con HP respecto al grupo control, lo cual podría explicarse por los mecanismos de retroalimentación interdependientes involucrados en la diafonía del corazón, los pulmones y los riñones (270). La menor tasa de filtración glomerular, apoyando la hipótesis previa, se detectó en los enfermos con HP secundaria a cardiopatía izquierda (grupo 2). Las explicaciones para ello pueden ser variadas y no han sido objeto de análisis en este trabajo.

La tasa de FG presentaba una relación inversamente proporcional con las concentraciones de NT-proBNP y CA-125, pero no con la de sST2. Este dato supone un valor añadido del biomarcador sST2 respecto a NT-proBNP y CA-125, pues en pacientes con enfermedad renal crónica y un filtrado glomerular reducido, la mayor o menor concentración de sST2 no será atribuible a fluctuaciones de la función renal (271) (272) (273), a diferencia del NT-proBNP (214) (274).

Debemos destacar, como aportación novedosa, que nuestro estudio analizó las relaciones existentes entre las concentraciones de los tres biomarcadores y los parámetros ecocardiográficos. NT-proBNP, como clásico marcador elegido en el seguimiento clínico de la IC y la HP (13) (275), presentaba correlaciones estadísticamente significativas con todos los parámetros medidos por ecocardiografía, tanto los que estimaban las presiones pulmonares (PAPS, PAPm, VRT) como los que reflejaban la función del VD (TAPSE, DTI, DTDVD, PAAT, VAC). En su gran mayoría, estas mediciones indicativas de la estructura o función de VD o AP, realizada por ecocardiografía-Doppler, se correlacionaban así mismo con las concentraciones séricas de sST2 como CA-125, lo que apoya el valor de estos dos biomarcadores.

En resumen, podemos considerar que los parámetros ecocardiográficos y los biomarcadores séricos NT-proBNP, sST2 y CA-125 son herramientas útiles en el diagnóstico de HP, complementarias al resto de estudios recomendados por las guías de práctica clínica (13).

Valoración de los parámetros clínicos, ecocardiográficos y biomarcadores en los distintos grupos clínicos de HP

Las características demográficas de los grupos clínicos fueron heterogéneas, como lo suelen ser las etiologías que determinan unos y otros. En concreto, la mediana de edad del grupo 1 fue la menor de todas ellas. Adicionalmente, mientras que el 100% de enfermos del grupo 1 fueron mujeres, en los grupos 2 y 3 existía un predominio masculino. Este hecho podría explicarse por la mayor prevalencia de enfermedades del tejido conectivo en las mujeres respecto los hombres (276).

Por el contrario, no existieron diferencias significativas entre los diferentes subgrupos clínicos en su capacidad cardiorrespiratoria, la cual fue determinada según la severidad de la disnea medida mediante la escala NYHA y la distancia recorrida en el TM6M.

Basados en el análisis ecocardiográfico, los enfermos con HP de los grupos 1, 2 y 3 presentaron mediciones similares referidas a presión arterial pulmonar o modificaciones estructurales o funcionales en cavidades derechas. A diferencia de ellos, en los individuos del grupo 4 se observó una menor PAPS y, posiblemente como consecuencia, una menor área de la AD y un menor grado de disfunción del VD medido por TAPSE, PAAT y VAC. En nuestro estudio esto podría explicarse por el predominio de bajo riesgo en los individuos incluidos en el grupo 4; de hecho, atendiendo a la estratificación del riesgo, un 78% de los individuos del grupo 4 presentaban un riesgo bajo, frente a valores menores o iguales al 35% de riesgo bajo en los restantes grupos clínicos. No obstante, en relación a ello, algunos estudios argumentan que las claras diferencias de severidad observadas en el grupo 1 de HAP respecto al grupo 4 de HPTEC responden al hecho de que el grado de disfunción endotelial es superior en la HAP frente a la HPTEC: en el grupo 1 existe un estado proinflamatorio promovido por citoquinas (277) y una vasculopatía obstructiva pulmonar que afecta, principalmente, a las arteriolas precapilares ocasionando el consiguiente aumento de RVP, sobrecarga de VD, fallo cardíaco y muerte (278) (279); en la HPTEC en cambio, el escenario es diferente, predominando la obstrucción del lecho vascular pulmonar por tromboembolismos no resueltos, sin una vasculopatía asociada, al menos, en sus fases iniciales (280). En qué medida estas diferencias fisiopatológicas conducen a diferentes procesos de remodelación del ventrículo derecho es algo que no está claramente dilucidado (281). En cualquier caso, basándonos en éste y otros estudios, sería interesante tener en cuenta estas diferencias ecocardiográficas a la hora de clasificar a los pacientes en función de su perfil clínico (282).

No se observaron diferencias en las cifras de CK ni de proteína C reactiva entre los grupos. El promedio de concentraciones plasmáticas de NT-proBNP, CA-125 y sST2 era distinto en los diferentes grupos clínicos, siendo el grupo 4 en el que se detectaban menores concentraciones séricas y el grupo 2 el que mayores concentraciones alcanzó. Las diferencias fueron significativas al comparar las

concentraciones séricas de los biomarcadores NT-proBNP, CA-125 y troponina entre los grupos 4 y 2; y de sST2 entre el grupo 4 y los restantes, lo que sugiere un valor diferencial de este último.

En el caso de las concentraciones de NT-proBNP, este hallazgo pudiera estar relacionado con el hecho de que los enfermos del grupo 2 presentaban un menor filtrado glomerular (parámetro que influencia las concentraciones del biomarcador) y una mayor disfunción de VD (manifestado por peores valores del área de AD, TAPSE, PAAT o VAC), aun cuando la PAPS era similar en los grupos 2 y 4.

No se ha establecido previamente un valor discriminativo de las concentraciones séricas de sST2 en el diagnóstico diferencial entre los diferentes grupos clínicos de HP (245). Nuestro estudio sí ha demostrado que en la HPTEC las concentraciones de sST2 son significativamente inferiores respecto al resto de grupos clínicos. Altas concentraciones de sST2 se detectan en pacientes con HP de los grupos 1, 2 y 3 (especialmente en aquellos con HP secundaria a cardiopatía izquierda o Grupo 2) respecto al grupo 4. Sin embargo, hacen falta más estudios en los que el factor de confusión derivado del grado de severidad clínica de los pacientes estuviese corregido para poder sacar conclusiones al respecto, pues, como aclaramos, un elevado porcentaje de nuestros pacientes del grupo 4 se encontraban en situación de bajo riesgo clínico.

El valor de CA-125, como comentábamos, ha sido poco explorado en enfermos con HP. En los estudios previos tan sólo se habían analizado las diferencias de concentraciones de CA-125 en pacientes con EPOC con y sin HP (261). Recientemente se han publicado otros dos estudios al respecto; Yi Zhang et al. (283), que analiza el valor pronóstico de las concentraciones plasmáticas de CA-125 en pacientes con HAP e HPTEC frente a un grupo control; y un estudio de Anil Sahin et al. (284), en el que compara la supervivencia de un grupo de pacientes afectos de HAP seguidos durante un año, en función de los niveles de CA-125 que presentaron los fallecidos frente a los supervivientes. No obstante, el nuestro es el primer estudio en el que se analizan las concentraciones de CA-125 entre los diferentes grupos clínicos. Su comportamiento en nuestra serie fue similar al de NT-proBNP, con diferencias significativas entre el grupo 4 y el grupo 2. Aceptando el mismo razonamiento que hemos realizado con NT-proBNP y con sST2, harían falta más estudios para valorar si estos hallazgos se deben a una elevada especificidad del biomarcador CA-125, que se encontraría en concentraciones plasmáticas mayores en pacientes con insuficiencia cardíaca izquierda e HP frente a otros tipos de HP, especialmente la secundaria a HPTEC, o es puro efecto del menor grado de severidad clínica que presentaban los pacientes del grupo 4.

En resumen, los tres biomarcadores, NT-proBNP, sST2 y CA-125 tienen un comportamiento similar en la discriminación entre grupos, presentando menores concentraciones en la HP secundaria a HPTEC frente a las otras HP, especialmente HP secundaria a cardiopatías izquierdas. A diferencia de NT-proBNP y CA-125, sST2 también se encontraría en concentraciones superiores en la HAP y en la

HP secundaria a neumopatías frente a la HPTEC, tal vez porque sea más sensible al remodelado endotelial o cambios endoteliales.

Valoración pronóstica de los parámetros clínicos, ecocardiográficos y biomarcadores en enfermos con HP

La búsqueda de predictores con una elevada sensibilidad y especificidad que permitan conocer el estado de severidad de la enfermedad, la respuesta al tratamiento y la probabilidad de supervivencia es el objetivo perseguido por todos los clínicos.

Tanto los enfermos con HP como los controles fueron seguidos durante doce meses o hasta el exitus, en caso de que éste aconteciese antes. En ambos grupos, se registraron el número de hospitalizaciones secundarias a insuficiencia cardíaca descompensada, observando diferencias estadísticamente significativas entre casos y controles. Sólo el 9% de los controles requirió algún ingreso a lo largo de los 12 meses de seguimiento frente al 44% de los casos. Seis enfermos con HP (13%) fallecieron en los 12 meses de seguimiento; ninguno de los controles murió en dicho periodo. Las diferencias de supervivencia implican que el propio hecho de la HP es una condición que supone un curso más grave que el propio de las enfermedades cardio-respiratorias que pueden ser su causa.

Se analizaron los factores de riesgo asociados al ingreso y/o muerte, encontrándose diferencias estadísticamente significativas con el grado de capacidad cardíaca y/o pulmonar (NYHA, TM6M), el valor de la PAPS, el estado funcional de cavidades cardíacas derechas (área de la AD, TAPSE, DTDVD, VAC) y biomarcadores séricos de daño miocárdico y endotelial (NT-proBNP, sST2, CA-125). Entre todos ellos, tras aplicar un análisis multivariante, el modelo más convincente que explicase la morbimortalidad de los pacientes de nuestro estudio fue el que incluía un factor clínico (TM6M), dos parámetros analíticos (concentraciones séricas de NT-proBNP y sST2) y un parámetro ecocardiográfico de función de VD (TAPSE). Nuestro modelo no incluía la concentración sérica de CA-125, la tasa de FG o el área de AD. Con respecto al filtrado glomerular, otros estudios lo han propuesto como marcador pronóstico y su incorporación al Reveal Risk Score, desarrollando el Reveal Risk Score Calculator 2.0 (285), hecho que no ocurrió en nuestro caso.

Esto es, tanto los biomarcadores clásicos, como NT-proBNP, como otros más novedosos como sST2 o CA-125, objeto de nuestro estudio, constituyen atractivas herramientas pronósticas por su carácter poco invasivo, su disponibilidad y su precio económico en relación con otras técnicas diagnósticas de HP.

Actualmente hay varias estrategias para determinar el estado de riesgo. Las más usadas son la calculadora estadounidense de riesgo REVEAL y su versión modificada REVEAL 2.0 (285), junto a las estrategias de evaluación de riesgos derivadas de las directrices de la Sociedad Europea de Cardiología y Neumología ESC/ERS (13). No obstante, existen grandes limitaciones en estas estrategias. Una gran limitación de la tabla de riesgo propuesta por las sociedades europeas es la superposición de parámetros clasificados en diferentes grupos de riesgo, de manera que un mismo paciente puede tener unos parámetros dentro de la categoría de bajo riesgo y otros en la categoría de riesgo intermedio u alto, lo cual dificulta precisar el estrato del paciente y la toma de decisiones derivadas del mismo. El registro sueco (SPAHR) (286) y el alemán (COMPERA) (287) dan una puntuación a las variables, según se clasifiquen en bajo, intermedio o alto riesgo, y realizan una media aritmética de dicha puntuación, intentando así subsanar dicha dificultad. Otras limitaciones son intrínsecas a las variables propuestas, ya sea por el carácter invasivo o escasa disponibilidad de tales herramientas en los centros, como sería el caso del CCD o el cicloergómetro, como por la variabilidad expresada por el enfermo (clasificación funcional NYHA) (196), los resultados edad-dependientes (TM6M) (197), la influencia del sexo, la edad y el FG en otras variables (NT-proBNP) (198) y el desfase de los clásicos parámetros ecocardiográficos (área de la AD y la existencia de derrame pericárdico) (199). En consecuencia, se precisarían de otras herramientas pronósticas que faciliten la detección temprana de las alteraciones en la HP y superen las limitaciones de las existentes.

Los nuevos biomarcadores séricos analizados sST2 y CA-125 guardaban una correlación directa y estadísticamente significativa con NT-proBNP, y se correlacionaban con la clasificación funcional de la NYHA y el TM6M, variables de riesgo clásicas en los scores actuales. Adicionalmente, presentaban concentraciones significativamente mayores en los pacientes que sufrirían alguno de los dos eventos: ingreso o muerte. Es de destacar que sST2 presentó la menor superposición de valores en grupos de diferente pronóstico, por lo que podría ser considerado un marcador más fidedigno de evolución. De hecho, fue un marcador pronóstico independiente.

Respecto a la ecocardiografía, se analizó así mismo el valor de la ecocardiografía para predecir la probabilidad de ingreso por insuficiencia cardíaca derecha y/o de exitus. Variables como PAPS, el área de la AD, el TAPSE, el DTVD o el VAC fueron predictoras pronósticas. Como comentamos con anterioridad, la PAPS es fiel reflejo de la presión a la que constantemente estamos sometiendo al VD (81). En una fase precoz de la enfermedad el VD está adaptado a dicha situación, pero con el tiempo se producirá una claudicación del mismo y el deterioro clínico del paciente de manera secundaria (94) (95). Las variables predictoras de la probabilidad de ingreso y/o muerte en nuestro estudio (área de la AD, TAPSE, DTVD y VAC) suponen útiles marcadores para conocer el estado de adaptación/desadaptación del VD sin necesidad de estudios más sofisticados o de menor accesibilidad, como la resonancia cardíaca (205) (206) .

Entre todos ellos, los marcadores recomendados en las Guías de HP (13) son el área de la AD y la presencia de derrame pericárdico. Así, un área de AD < 18 cm² confiere un riesgo bajo de progresión de enfermedad o muerte; un área entre 18 y 26 cm² confiere un riesgo intermedio y un área > 26 cm² confiere un riesgo alto. Sin embargo, tanto el área de AD como el derrame pericárdico son marcadores tardíos de disfunción de VD (199), como se comentó con anterioridad.

El DTVD se encuentra aumentado cuando existe un remodelado desadaptativo del VD (94) (95). No obstante, dichos cambios estructurales no tienen por qué ser reflejo de cambios funcionales, pudiendo existir un VD hipertrófico, pero con una función sistólica preservada (94) (95). De ahí la importancia de otros parámetros ecocardiográficos que reflejen la función (y no la morfología) del VD.

En este sentido surgen como interesantes parámetros ecocardiográficos el VAC y el TAPSE. EL VAC o acoplamiento ventrículo-arterial es la condición que ocurre cuando la función del ventrículo derecho se adapta a la carga vascular pulmonar de manera que la transferencia de energía es más eficiente. Se estima mediante la ratio TAPSE/PAPS, siendo 1 la situación de máxima eficiencia en un VD adaptado y cercano a 0 la situación ante un VD desadaptado. Por lo que a medida que aumente la PAPS o disminuya el TAPSE, el VAC será menor (288) (289) (290).

Respecto al TAPSE, recordemos que refleja el acortamiento longitudinal de la pared libre del VD. Su valor normal es > 17 mm (110). En nuestra muestra constituyó el parámetro ecocardiográfico con mayor capacidad pronóstica. Diferentes estudios respaldan estos resultados, como la revisión sistemática de Baggen (291), sobre los hallazgos ecocardiográficos asociados a mortalidad o trasplante en paciente con HAP, en el que la disminución del TAPSE constituía una de las herramientas más sólidas de predicción de exitus o necesidad de trasplante. Posteriores estudios han afianzado el valor del TAPSE como marcador pronóstico, sólo (292) o en asociación con la estimación del acoplamiento ventrículo arterial medido a través de TAPSE/PAPS (288) (289) (290) o TAPSE/ RVSP (293) (294).

Como se comentó anteriormente, el modelo más convincente fue el que asociaba el uso conjunto del clásico NT-proBNP, el novedoso biomarcador sST2, el TM6M y el TAPSE,

Se realizó un análisis de las curvas COR para cada uno de estos parámetros. La mayor área bajo la curva correspondía a la concentración sérica de sST2.

En resumen, analizando el potencial valor pronóstico de determinados parámetros ecocardiográficos y analíticos, en función de nuestros resultados, la modificación del score pronóstico actual recomendado por la ESC/ERS con la incorporación de variables no invasivas y de fácil acceso

como el TAPSE y sST2 podría suponer un aumento del valor predictivo del mismo con un aumento en la sensibilidad de la detección del deterioro clínico del paciente y con independencia de la función renal.

LIMITACIONES Y FORTALEZAS

Pueden considerarse como tales las siguientes:

1. Posible sesgo de información o medida en el TM6M, influenciado por factores como las alteraciones músculoesqueléticas o la edad del paciente.
2. El hecho de tratarse de una patología de baja prevalencia y de un estudio en un único centro. Ambos hechos condicionaron un tamaño muestral reducido, especialmente en el subgrupo de HPTEC.
3. El porcentaje de pacientes con CCD fue bajo, debido por un lado a la negativa de algunos pacientes a someterse a estudios invasivos y, por otro, a que no todos los pacientes tenían indicación explícita para la realización del mismo. Esta limitación ha sido resuelta, en la medida de lo posible, por las buenas prácticas clínicas y los estudios de imagen ecocardiográficos realizados.
4. Presencia de formas mixtas. Ésta es una realidad en cualquier centro que podría dificultar la diferenciación entre grupos patogénicos de HP, atendiendo a su clasificación clínica. Ha sido parcialmente solventada con el “fenotipado clínico” de los pacientes y la estimación de PCP por ecocardiografía.
5. Coexistencia de otras patologías que pudieran elevar los niveles séricos de los biomarcadores en el grupo control, aunque esto a su vez fuese una ventaja para detectar la especificidad de los mismos en la HP.

FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Como hemos venido transmitiendo a lo largo de todo el documento, la HP (primaria o secundaria) se caracteriza por un remodelado vascular, una proliferación vascular y malos resultados a largo plazo, siendo una enfermedad crónica, incurable e invalidante hasta la fecha. La búsqueda de nuevas escalas de riesgo más precisos y nuevas dianas terapéuticas constituyen la base de numerosos estudios que se encuentran en curso en estos momentos.

En esta línea, la incorporación de alguno de los marcadores ecocardiográficos, como TAPSE, ha sido propuesta. Sin embargo, la inclusión de variables analíticas como sST2 debiera considerarse en la valoración pronóstica de individuos con HP de los diferentes grupos clínicos. Se precisan series multicéntricas con objeto de conseguir un tamaño de muestra adecuado para sentar definitivamente su papel en los índices pronósticos.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

A partir de un grupo de enfermos con hipertensión pulmonar, pertenecientes a los distintos grupos clínicos, hemos obtenido las siguientes conclusiones:

1. En comparación con pacientes afectados de neumopatías o cardiopatías izquierdas sin hipertensión pulmonar, los individuos con hipertensión pulmonar presentan diferencias clínicas, ecocardiográficas y en proteínas séricas:
 - a. Mayor deterioro clínico, evidenciado por menores distancias recorridas en el test de la marcha de los 6 minutos (TM6M) y mayor grado de disnea.
 - b. Modificaciones ecocardiográficas secundarias a la presencia de disfunción ventricular derecha, caracterizadas por un mayor volumen telediastólico de ventrículo derecho y área de aurícula derecha, junto a diferencias funcionales [disminución del desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídeo (TAPSE), del acoplamiento ventrículo-arterial y del tiempo de aceleración de la arteria pulmonar, entre otros].
 - c. Elevación de concentraciones séricas de moléculas indicativas de distensión de cavidades derechas y sobrecarga ventricular, tales como la del propéptido natriurético cerebral N-terminal (NT-proBNP) y del antígeno del cáncer 125 (CA-125). El incremento de concentraciones de la fracción soluble del receptor de supresión tumoral-2 (sST2), indicativo de remodelado o de activación endotelial por causas preferentemente inflamatorias, se aproximó a la significación estadística.

2. Existió una correlación estadísticamente significativa entre los tres parámetros bioquímicos (NT-proBNP, sST2 y CA-125) entre sí, al tiempo que con variables clínicas (grado de disnea, TM6M) y ecocardiográficas, tanto estructurales (diámetro telediastólico de ventrículo derecho, área de aurícula derecha) como funcionales (TAPSE, acoplamiento ventrículo-arterial, tiempo de aceleración de arteria pulmonar, entre otros).

sST2 es un marcador independiente de la tasa de filtración glomerular, a diferencia de los biomarcadores NT-ProBNP y CA-125.

3. Los enfermos con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica presentan mejores características ecocardiográficas estructurales y funcionales que aquellos con hipertensión arterial pulmonar o hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatías izquierdas o neumopatías. Así mismo, las concentraciones séricas de los tres marcadores bioquímicos estudiados son

menores que en los otros tipos de hipertensión pulmonar, especialmente fueron las concentraciones de sST2, que son las que presentan una mayor capacidad de diferenciación.

4. Tanto parámetros clínicos (TM6M) como funcionales ecocardiográficos (TAPSE) y bioquímicos (NT-proBNP y sST2), predicen, de un modo independiente, la evolución de los enfermos con hipertensión pulmonar, entendida como una mayor incidencia de hospitalizaciones por descompensación de insuficiencia cardíaca o de muerte.

Corolario. La inclusión de nuevos marcadores de fácil adquisición a los índices actuales, como la concentración de sST2 o TAPSE, puede permitir una mejor distinción diagnóstica de los enfermos con hipertensión pulmonar y, sobre todo, establecer una estadificación pronóstica más precisa.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Von Romberg E. Über Sklerose der Lungenarterie. *Dtsch Arch Klin Med.* 1891; 48: 197-206.
2. Mazzei JA, Mazzei ME. A tribute: Abel Ayerza and pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev.* 2011; 20(122):220–1.
3. Arrillaga F, Ayerza L. Sclerose de l'artere pulmonaire secondaire à certains états pulmonaire chronique (Cardiaques Noirs). *Arch Mal Du Coeur* 1913; 6: 518-29.
4. Escudero P. The Black Cardiacs and the Ayerza's disease. *Rev Crit.* 1911.
5. Dresdale DT, Schultz M, Michtom RJ. Primary pulmonary hypertension: I. Clinical and hemodynamic study. *Am. J. Med.* 1951; 11(6):686-705.
6. Gurtner HP. Aminorex and pulmonary hypertension. A review. *Cor Vasa.* 1985;27(2-3):160-71.
7. Hatano S, Strasser T. Primary Pulmonary Hypertension. Report on a WHO Meeting. Geneva, World Health Organization, 1975.
8. D'Alonzo GE. Survival in Patients with Primary Pulmonary Hypertension: Results from a National Prospective Registry. *Ann Intern Med.* 1991; 115(5):343-9.
9. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med.* 1987; 107(2):216-23.
10. Rich S, Rubin LJ, Abenhail L, et al. Executive summary from the World Symposium on Primary Pulmonary Hypertension (Evian, France, September 6–10, 1998).
11. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 1996; 334(5):296-301.
12. Simonneau G, Galiè N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43(12):5-12.
13. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2015; 46(4):903–75.
14. 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(4):888-94.
15. Gibbs JSR, Torbicki A. Proposed new pulmonary hypertension definition: is 4 mm (Hg) worth re-writing medical textbooks? *Eur Respir J.* 2019; 53(3):1900197
16. Condliffe R, Kovacs G. Identifying early pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis. *Eur Respir J.* 2018; 51(4):1800495.

17. Taboada D, Pepke-Zaba J, Jenkins DP, Berman M, Treacy CM, Cannon JE, et al. Outcome of pulmonary endarterectomy in symptomatic chronic thromboembolic disease. *Eur Respir J*. 2014; 44(6):1635-45.
18. 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(1):1801913.
19. Chaouat A, Bugnet A-S, Kadaoui N, Schott R, Enache I, Ducoloné A, et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 172(2):189-94.
20. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, Mayer E, Jansa P, Ambroz D, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation*. 2011; 124(18):1973-81.
21. Inami T, Kataoka M, Kikuchi H, Goda A, Satoh T. Balloon pulmonary angioplasty for symptomatic chronic thromboembolic disease without pulmonary hypertension at rest. *Int J Cardiol*. 2019; 289:116-8.
22. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery J-L, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2009; 34(6):1219-63.
23. Lau EMT, Humbert M, Celermajer DS. Early detection of pulmonary arterial hypertension. *Nat Rev Cardiol*. 2015; 12(3):143-55.
24. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M, et al. Definitions and Diagnosis of Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62(25):42-50.
25. Leber L, Beaudet A, Muller A. Epidemiology of pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: identification of the most accurate estimates from a systematic literature review. *Pulm Circ*. 2021; 11(1):2045894020977300.
26. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 173(9):1023-30.
27. Taichman DB, Mandel J. Epidemiology of pulmonary arterial hypertension. *Clin Chest Med*. 2013; 34(4):619-37.
28. Escribano-Subias P, Blanco I, López-Meseguer M, Lopez-Guarch CJ, Roman A, Morales P, et al. Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry. *Eur Respir J*. 2012; 40(3):596-603.
29. McGoon MD, Benza RL, Escribano-Subias P, Jiang X, Miller DP, Peacock AJ, et al. Pulmonary arterial hypertension: epidemiology and registries. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62(25 Suppl):51-59.
30. Prins KW, Thenappan T. World Health Organization Group I Pulmonary Hypertension: Epidemiology and Pathophysiology. *Cardiol Clin*. 2016; 34(3):363-74.

31. Ehlken N, Verduyn C, Tiede H, Staehler G, Karger G, Nechwatal R, et al. Economic evaluation of exercise training in patients with pulmonary hypertension. *Lung*. 2014; 192(3):359-66.
32. Morrell NW, Aldred MA, Chung WK, Elliott CG, Nichols WC, Soubrier F, et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2019; 53(1): 1801899.
33. Loyd JE, Primm RK, Newman JH. Familial primary pulmonary hypertension: clinical patterns. *Am Rev Respir Dis*. 1984; 129(1):194-197.
34. International PPH Consortium, Lane KB, Machado RD, Pauciulo MW, Thomson JR, et al. Heterozygous germline mutations in *BMPR2*, encoding a TGF-beta receptor, cause familial primary pulmonary hypertension. *Nat Genet*. 2000; 26(1):81-84.
35. Evans JDW, Girerd B, Montani D, Wang X-J, Galiè N, Austin ED, et al. *BMPR2* mutations and survival in pulmonary arterial hypertension: an individual participant data meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2016; 4(2):129-137.
36. Eyries M, Montani D, Girerd B, Perret C, Leroy A, Lonjou C, et al. *EIF2AK4* mutations cause pulmonary veno-occlusive disease, a recessive form of pulmonary hypertension. *Nat Genet*. 2014; 46(1):65-69.
37. Best DH, Sumner KL, Austin ED, Chung WK, Brown LM, Borczuk AC, et al. *EIF2AK4* mutations in pulmonary capillary hemangiomatosis. *Chest*. 2014; 145(2):231-236.
38. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Demarco T, Frost AE, Torbicki A, Langleben D, et al. Endothelin-1 Pathway Polymorphisms and Outcomes in Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015; 192(11):1345-1354.
39. Farha S, Hu B, Comhair S, Zein J, Dweik R, Erzurum SC, et al. Mitochondrial Haplogroups and Risk of Pulmonary Arterial Hypertension. *PLOS ONE*. 2016; 11(5):e0156042.
40. Ventetuolo CE, Mitra N, Wan F, Manichaikul A, Barr RG, Johnson C, et al. Oestradiol metabolism and androgen receptor genotypes are associated with right ventricular function. *Eur Respir J*. 2016; 47(2):553-63.
41. Simpson CE, Chen JY, Damico RL, Hassoun PM, Martin LJ, Yang J, et al. Cellular sources of interleukin-6 and associations with clinical phenotypes and outcomes in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2020; 55(4):1901761.
42. Tamura Y, Phan C, Tu L, Le Hiress M, Thuillet R, Jutant E-M, et al. Ectopic upregulation of membrane-bound *IL6R* drives vascular remodeling in pulmonary arterial hypertension. *J Clin Invest*. 2018; 128(5):1956-1970.
43. Hurst LA, Dunmore BJ, Long L, Crosby A, Al-Lamki R, Deighton J, et al. *TNF α* drives pulmonary arterial hypertension by suppressing the *BMP* type-II receptor and altering *NOTCH* signalling. *Nat Commun*. 2017; 8:14079.
44. Humbert M, Morrell NW, Archer SL, Stenmark KR, MacLean MR, Lang IM, et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43(12 Suppl S):13S-24S.

45. Vachiéry JL, Adir Y, Barberà JA, Champion H, Coghlan JG, Cottin V, et al. Pulmonary hypertension due to left heart diseases. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62(25 Suppl):D100-8.
46. 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(9):e004082.
47. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62(25 Suppl):D34-41.
48. Gerges C, Gerges M, Lang MB, Zhang Y, Jakowitsch J, Probst P, et al. Diastolic pulmonary vascular pressure gradient: a predictor of prognosis in «out-of-proportion» pulmonary hypertension. *Chest*. 2013; 143(3):758-766.
49. Fang JC, DeMarco T, Givertz MM, Borlaug BA, Lewis GD, Rame JE, et al. World Health Organization Pulmonary Hypertension group 2: pulmonary hypertension due to left heart disease in the adult--a summary statement from the Pulmonary Hypertension Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2012; 31(9):913-933.
50. Hsu S. Coupling Right Ventricular-Pulmonary Arterial Research to the Pulmonary Hypertension Patient Bedside. *Circ Heart Fail*. 2019; 12(1):e005715.
51. Rosales RMR. Histopatología y fisiopatogenia de la hipertensión pulmonar. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex*. 2004;17(1):S17-S27.
52. Ricard N, Tu L, Le Hiress M, Huertas A, Phan C, Thuillet R, et al. Increased pericyte coverage mediated by endothelial-derived fibroblast growth factor-2 and interleukin-6 is a source of smooth muscle-like cells in pulmonary hypertension. *Circulation*. 2014; 129(15):1586-1597.
53. Humbert M, Guignabert C, Bonnet S, Dorfmueller P, Klinger JR, Nicolls MR, et al. Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: state of the art and research perspectives. *Eur Respir J*. 2019; 53(1):1801887.
54. Guignabert C, Raffestin B, Benferhat R, Raoul W, Zadigue P, Rideau D, et al. Serotonin transporter inhibition prevents and reverses monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rats. *Circulation*. 2005; 111(21):2812-9.
55. Mayer B, Hemmens B. Biosynthesis and action of nitric oxide in mammalian cells. *Trends Biochem Sci*. 1997; 22(12):477-81.
56. Lincoln TM, Dey NB, Boerth NJ, Cornwell TL, Soff GA. Nitric oxide--cyclic GMP pathway regulates vascular smooth muscle cell phenotypic modulation: implications in vascular diseases. *Acta Physiol Scand*. 1998; 164(4):507-15.
57. Zuckerbraun BS, George P, Gladwin MT. Nitrite in pulmonary arterial hypertension: therapeutic avenues in the setting of dysregulated arginine/nitric oxide synthase signalling. *Cardiovasc Res*. 2011; 89(3):542-52.

58. Schermuly RT, Pullamsetti SS, Kwapiszewska G, Dumitrascu R, Tian X, Weissmann N, et al. Phosphodiesterase 1 upregulation in pulmonary arterial hypertension: target for reverse-remodeling therapy. *Circulation*. 2007; 115(17):2331-9.
59. Michelakis E, Tymchak W, Lien D, Webster L, Hashimoto K, Archer S. Oral sildenafil is an effective and specific pulmonary vasodilator in patients with pulmonary arterial hypertension: comparison with inhaled nitric oxide. *Circulation*. 2002; 105(20):2398-403.
60. Corbin JD, Beasley A, Blount MA, Francis SH. High lung PDE5: a strong basis for treating pulmonary hypertension with PDE5 inhibitors. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005; 334(3):930-8.
61. Tantini B, Manes A, Fiumana E, Pignatti C, Guarnieri C, Zannoli R, et al. Antiproliferative effect of sildenafil on human pulmonary artery smooth muscle cells. *Basic Res Cardiol*. 2005; 100(2):131-8.
62. Vane J, Corin RE. Prostacyclin: a vascular mediator. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2003; 26(6):571-8.
63. Gryglewski RJ, Bunting S, Moncada S, Flower RJ, Vane JR. Arterial walls are protected against deposition of platelet thrombi by a substance (prostaglandin X) which they make from prostaglandin endoperoxides. *Prostaglandins*. 1976; 12(5):685-713.
64. Christman BW, McPherson CD, Newman JH, King GA, Bernard GR, Groves BM, et al. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1992; 327(2):70-5.
65. Miyata M, Ueno Y, Sekine H, Ito O, Sakuma F, Koike H, et al. Protective effect of beraprost sodium, a stable prostacyclin analogue, in development of monocrotaline-induced pulmonary hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1996;27(1):20-6.
66. Markewitz BA, Farrukh IS, Chen Y, Li Y, Michael JR. Regulation of endothelin-1 synthesis in human pulmonary arterial smooth muscle cells. Effects of transforming growth factor-beta and hypoxia. *Cardiovasc Res*. 2001;49(1):200-6.
67. Shi-Wen X, Chen Y, Denton CP, Eastwood M, Renzoni EA, Bou-Gharios G, et al. Endothelin-1 promotes myofibroblast induction through the ETA receptor via a rac/phosphoinositide 3-kinase/Akt-dependent pathway and is essential for the enhanced contractile phenotype of fibrotic fibroblasts. *Mol Biol Cell*. 2004; 15(6):2707-19.
68. Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, Michel RP, Levy R, Shennib H, et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1993; 328(24):1732-9.
69. Perros F, Montani D, Dorfmueller P, Huertas A, Chaumais MC, Cohen-Kaminsky S, et al. Nouvelles approches immunopathologiques de l'hypertension artérielle pulmonaire. *Presse Med*. 2011; 40 Suppl 1:1S3-13.

70. Soon E, Holmes AM, Treacy CM, Doughty NJ, Southgate L, Machado RD, et al. Elevated levels of inflammatory cytokines predict survival in idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2010; 122(9):920-7.
71. Sanchez O, Marcos E, Perros F, Fadel E, Tu L, Humbert M, et al. Role of endothelium-derived CC chemokine ligand 2 in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 176(10):1041-7.
72. Dorfmueller P, Perros F, Balabanian K, Humbert M. Inflammation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2003; 22(2):358-63.
73. Perros F, Dorfmueller P, Montani D, Hammad H, Waelput W, Girerd B, et al. Pulmonary lymphoid neogenesis in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012; 185(3):311-21.
74. Terrier B, Tamby MC, Camoin L, Guilpain P, Broussard C, Bussone G, et al. Identification of target antigens of antifibroblast antibodies in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 177(10):1128-34.
75. Voelkel NF, Tuder RM, Bridges J, Arend WP. Interleukin-1 receptor antagonist treatment reduces pulmonary hypertension generated in rats by monocrotaline. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1994; 11(6):664-75.
76. Price LC, Montani D, Tcherakian C, Dorfmueller P, Souza R, Gambaryan N, et al. Dexamethasone reverses monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension in rats. *Eur Respir J*. 2011; 37(4):813-22.
77. Montani D, Achouh L, Marcelin AG, Viard JP, Hermine O, Canioni D, et al. Reversibility of pulmonary arterial hypertension in HIV/HHV8-associated Castleman's disease. *Eur Respir J*. 2005; 26(5):969-72.
78. Sanchez O, Sitbon O, Jaïs X, Simonneau G, Humbert M. Immunosuppressive therapy in connective tissue diseases-associated pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2006; 130(1):182-9.
79. Merklinger SL, Jones PL, Martinez EC, Rabinovitch M. Epidermal Growth Factor Receptor blockade mediates smooth muscle cell apoptosis and improves survival in rats with pulmonary hypertension. *Circulation*. 2005; 112(3):423-31.
80. Schermuly RT, Dony E, Ghofrani HA, Pullamsetti S, Savai R, Roth M, et al. Reversal of experimental pulmonary hypertension by PDGF inhibition. *J Clin Invest*. 2005; 115(10):2811-21.
81. 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(7):657-665.
82. Greyson CR. Ventrículo derecho y circulación pulmonar: conceptos básicos. *Rev Esp Cardiol*. 2010; 63(1):81-95.

83. Ho SY, Nihoyannopoulos P. Anatomy, echocardiography, and normal right ventricular dimensions. *Heart*. 2006; 92 Suppl 1(Suppl 1):i2-13.
84. Serrano Ricardo G, González Morejón AE, Savío Benavides AF, Céspedes Almira M. Estructura y función de ventrículo derecho morfológico y enfrentado a poscarga sistémica. *Rev Cubana Pediatr*. 2016; 88(2):1-11.
85. Poveda F, Gil D, Martí E, Andaluz A, Ballester M, Carreras F. Estudio tractográfico de la anatomía helicoidal del miocardio ventricular mediante resonancia magnética por tensor de difusión. *Rev Esp Cardiol*. 2013; 66(10):782-90.
86. Brimiouille S, Wauthy P, Ewalenko P, Rondelet B, Vermeulen F, Kerbaul F, et al. Single-beat estimation of right ventricular end-systolic pressure-volume relationship. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003; 284(5):H1625-1630.
87. Spruijt OA, de Man FS, Groepenhoff H, Oosterveer F, Westerhof N, Vonk-Noordegraaf A, et al. The effects of exercise on right ventricular contractility and right ventricular-arterial coupling in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015; 191(9):1050-7.
88. Rain S, Handoko ML, Trip P, Gan CTJ, Westerhof N, Stienen GJ, et al. Right ventricular diastolic impairment in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2013; 128(18):2016-25.
89. Tello K, Richter MJ, Axmann J, Buhmann M, Seeger W, Naeije R, et al. More on single-beat estimation of right ventriculoarterial coupling in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018; 198(6):816-8.
90. Hemla D, Hébert JL, Coirault C, Salmeron S, Zamani K, Lecarpentier Y. Matching dicrotic notch and mean pulmonary artery pressures: implications for effective arterial elastance. *Am J Physiol*. 1996; 271(4 Pt 2):H1287-1295.
91. Vonk Noordegraaf A, Westerhof BE, Westerhof N. The Relationship between the right ventricle and its load in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69(2):236-43.
92. Naeije R, Badagliacca R. The overloaded right heart and ventricular interdependence. *Cardiovasc Res*. 2017; 113(12):1474-1485.
93. Friedberg MK, Redington AN. Right versus left ventricular failure: differences, similarities, and interactions. *Circulation*. 2014; 129(9):1033-44.
94. Llucià-Valldeperas A, Man FS de, Bogaard HJ. Adaptation and maladaptation of the right ventricle in pulmonary vascular diseases. *Clin Chest Med*. 2021; 42(1):179-94.
95. Vonk Noordegraaf A, Chin KM, Haddad F, Hassoun PM, Hemnes AR, Hopkins SR, et al. Pathophysiology of the right ventricle and of the pulmonary circulation in pulmonary hypertension: an update. *Eur Respir J*. 2019; 53(1):1801900.
96. Montani D, Günther S, Dorfmueller P, Perros F, Girerd B, Garcia G, et al. Pulmonary arterial hypertension. *Orphanet J Rare Dis*. 2013; 8:97.

97. Matura LA, McDonough A, Carroll DL. Cluster analysis of symptoms in pulmonary arterial hypertension: a pilot study. *Eur J Cardiovasc Nurs.* 2012; 11(1):51-61.
98. Ling Y, Johnson MK, Kiely DG, Condliffe R, Elliot CA, Gibbs JSR, et al. Changing demographics, epidemiology, and survival of incident pulmonary arterial hypertension: results from the pulmonary hypertension registry of the United Kingdom and Ireland. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012; 186(8):790-6.
99. Frost A, Badesch D, Gibbs JSR, Gopalan D, Khanna D, Manes A, et al. Diagnosis of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019; 53(1):1801904.
100. Barberà JA, Román A, Gómez-Sánchez MÁ, Blanco I, Otero R, López-Reyes R, et al. Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension: Summary of Recommendations. *Arch Bronconeumol (Engl Ed).* 2018; 54(4):205-15.
101. Bonderman D, Wexberg P, Martischnig AM, Heinzl H, Lang MB, Sadushi R, et al. A noninvasive algorithm to exclude pre-capillary pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2011; 37(5):1096-103.
102. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med.* 1987; 107(2):216-23.
103. Albrecht T, Blomley MJ, Cosgrove DO, Taylor-Robinson SD, Jayaram V, Eckersley R, et al. Non-invasive diagnosis of hepatic cirrhosis by transit-time analysis of an ultrasound contrast agent. *Lancet.* 1999; 353(9164):1579-83.
104. Naeije R. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension. *Swiss Med Wkly.* 2003; 133(11-12):163-9.
105. Trip P, Nossent EJ, de Man FS, van den Berk IAH, Boonstra A, Groepenhoff H, et al. Severely reduced diffusion capacity in idiopathic pulmonary arterial hypertension: patient characteristics and treatment responses. *Eur Respir J.* 2013; 42(6):1575-85.
106. Farina S, Correale M, Bruno N, Paolillo S, Salvioni E, Badagliacca R, et al. “Right and Left Heart Failure Study Group” of the Italian Society of Cardiology. The role of cardiopulmonary exercise tests in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev.* 2018; 27(148):170134.
107. Kovacs G, Herve P, Barbera JA, Chaouat A, Chemla D, Condliffe R, et al. An official European Respiratory Society statement: pulmonary haemodynamics during exercise. *Eur Respir J.* 2017;50(5):1700578.
108. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M, et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 161(2 Pt 1):487-92.
109. Gabler NB, French B, Strom BL, Palevsky HI, Taichman DB, Kawut SM, et al. Validation of 6-Minute Walk Distance as a Surrogate End Point in Pulmonary Arterial Hypertension Trials. *Circulation.* 2012; 126(3):349-56.

110. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010; 23(7):685-713; quiz 786-8.
111. Villaquirán-Torres C. Evaluación diagnóstica en hipertensión arterial pulmonar. *Rev Col Cardiol.* 2017; 24:20-7.
112. Guazzi M, Dixon D, Labate V, Beussink-Nelson L, Bandera F, Cuttica MJ, et al. RV contractile function and its coupling to pulmonary circulation in heart failure with preserved ejection fraction: Stratification of clinical phenotypes and outcomes. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2017; 10(10 Pt B):1211-21.
113. Santamore WP, Dell'Italia LJ. Ventricular interdependence: Significant left ventricular contributions to right ventricular systolic function. *Progress Cardiovasc Dis.* 1998; 40(4):289-308.
114. Tello K, Axmann J, Ghofrani HA, Naeije R, Narcin N, Rieth A, et al. Relevance of the TAPSE/PASP ratio in pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol.* 2018; 266:229-35.
115. Grüning T, Drake BE, Farrell SL, Nokes T. Three-year clinical experience with VQ SPECT for diagnosing pulmonary embolism: diagnostic performance. *Clin Imaging.* 2014; 38(6):831-5.
116. Shen Y, Wan C, Tian P, Wu Y, Li X, Yang T, et al. CT-base pulmonary artery measurement in the detection of pulmonary hypertension: a meta-analysis and systematic review. *Medicine (Baltimore).* 2014; 93(27):e256.
117. Dellegrottaglie S, Ostefeld E, Sanz J, Scatteia A, Perrone-Filardi P, Bossone E. Imaging the right heart-pulmonary circulation unit: The role of MRI and computed tomography. *Heart Fail Clin.* 2018; 14(3):377-91.
118. Vachiéry JL, Tedford RJ, Rosenkranz S, Palazzini M, Lang I, Guazzi M, et al. Pulmonary hypertension due to left heart disease. *Eur Respir J.* 2019; 53(1):1801897.
119. Montani D, Savale L, Natali D, Jaïs X, Herve P, Garcia G, et al. Long-term response to calcium-channel blockers in non-idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2010; 31(15):1898-907.
120. Kovacs G, Avian A, Pienn M, Naeije R, Olschewski H. Reading pulmonary vascular pressure tracings. How to handle the problems of zero leveling and respiratory swings. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014; 190(3):252-7.
121. Brandstetter RD, Grant GR, Estilo M, Rahim F, Singh K, Gitler B. Swan-Ganz catheter: misconceptions, pitfalls, and incomplete user knowledge--an identified trilogy in need of correction. *Heart Lung.* 1998; 27(4):218-22.

122. 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(2):535-41.
123. Robbins IM, Newman JH, Johnson RF, Hemnes AR, Fremont RD, Piana RN, et al. Association of the metabolic syndrome with pulmonary venous hypertension. *Chest.* 2009; 136(1):31-6.
124. Soubrier F, Chung WK, Machado R, Grünig E, Aldred M, Geraci M, et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62(25 Suppl):D13-21.
125. Villar-Álvarez F, Martínez-García MÁ, Jiménez D, Fariñas-Guerrero F, Ortiz de Lejarazu-Leonardo R, López-Campos JL, et al. Recomendaciones SEPAR sobre la vacuna COVID-19 en las enfermedades respiratorias [SEPAR Recommendations for COVID-19 Vaccination in Patients With Respiratory Diseases]. *Open Respiratory Archives.* 2021; 3(2):100097.
126. Omidkhoda N, Vakilian F, Mohammadpour AH, Sathyapalan T, Sahebkar A. Aldosterone and mineralocorticoid receptor antagonists on pulmonary hypertension and right ventricular failure: A review. *Curr Pharm Des.* 2020; 26(31):3862-70.
127. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2002; 346(12):896-903.
128. Montani D, Chaumais MC, Savale L, Natali D, Price LC, Jaïs X, et al. Phosphodiesterase type 5 inhibitors in pulmonary arterial hypertension. *Adv Ther.* 2009; 26(9):813-25.
129. Grimminger F, Weimann G, Frey R, Voswinckel R, Thamm M, Bölkow D, et al. First acute haemodynamic study of soluble guanylate cyclase stimulator riociguat in pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2009; 33(4):785-92.
130. Dasgupta A, Bowman L, D'Arsigny CL, Archer SL. Soluble guanylate cyclase: a new therapeutic target for pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Clin Pharmacol Ther.* 2015; 97(1):88-102.
131. Galiè N, Müller K, Scalise AV, Grünig E. PATENT PLUS: a blinded, randomised and extension study of riociguat plus sildenafil in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2015; 45(5):1314-22.
132. Galiè N, Manes A, Branzi A. Prostanoids for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Med.* 2003; 2(2):123-37.
133. Olschewski H, Simonneau G, Galiè N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 2002; 347(5):322-9.
134. McLaughlin VV, Channick R, Chin K, Frey A, Gaine S, Ghofrani A, et al. Effect of selexipag on morbidity/mortality in pulmonary arterial hypertension: results of the griphon study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015; 65(10_Supplement):A1538-A1538.
135. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, Naeije R, Rich S, Bourge RC, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial

- hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 165(6):800-4.
136. Rubin LJ, Mendoza J, Hood M, McGoon M, Barst R, Williams WB, et al. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial. *Ann Intern Med*. 1990; 112(7):485-91.
137. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, Brundage BH, Rubin LJ, Wigley FM, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2000; 132(6):425-34.
138. Sitbon O, Humbert M, Jaïs X, Ioos V, Hamid AM, Provencher S, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2005; 111(23):3105-11.
139. Galiè N, Channick RN, Frantz RP, Grünig E, Jing ZC, Moiseeva O, et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2019; 53(1):1801889.
140. Humbert M, McLaughlin V, Gibbs JSR, Gomberg-Maitland M, Hoeper MM, Preston IR, et al. PULSAR Trial Investigators. Sotatercept for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2021; 384(13):1204-15.
141. Hoeper MM, Benza RL, Corris P, de Perrot M, Fadel E, Keogh AM, et al. Intensive care, right ventricular support and lung transplantation in patients with pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019; 53(1):1801906.
142. Mehra P, Mehta V, Sukhija R, Sinha AK, Gupta M, Girish MP, et al. Pulmonary hypertension in left heart disease. *Arch Med Sci*. 2019; 15(1):262-273.
143. Guazzi M, Ghio S, Adir Y. Pulmonary Hypertension in HFpEF and HFrEF: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 76(9):1102-1111.
144. Rosenkranz S, Howard LS, Gomberg-Maitland M, Hoeper MM. Systemic consequences of pulmonary hypertension and right-sided heart failure. *Circulation*. 2020; 141(8):678-693.
145. Trammell AW, Pugh ME, Newman JH, Hemnes AR, Robbins IM. Use of pulmonary arterial hypertension-approved therapy in the treatment of non-group 1 pulmonary hypertension at US referral centers. *Pulm Circ*. 2015; 5(2):356-63.
146. Nathan SD, Barbera JA, Gaine SP, Harari S, Martinez FJ, Olschewski H, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia. *Eur Respir J*. 2019; 53(1):1801914.
147. Hilde JM, Skjørtén I, Hansteen V, Melsom MN, Hisdal J, Humerfelt S, et al. Haemodynamic responses to exercise in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2013; 41(5):1031-41.
148. Andersen KH, Iversen M, Kjaergaard J, Mortensen J, Nielsen-Kudsk JE, Bendstrup E, et al. Prevalence, predictors, and survival in pulmonary hypertension related to end-stage chronic obstructive pulmonary disease. *J Heart Lung Transplant*. 2012; 31(4):373-80.
149. Zisman DA, Ross DJ, Belperio JA, Saggari R, Lynch JP, Ardehali A, et al. Prediction of pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2007; 101(10):2153-9.

150. Mejía M, Carrillo G, Rojas-Serrano J, Estrada A, Suárez T, Alonso D, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and emphysema: decreased survival associated with severe pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2009; 136(1):10-5.
151. Boucly A, Cottin V, Nunes H, Jaïs X, Tazi A, Prévôt G, et al. Management and long-term outcomes of sarcoidosis-associated pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2017; 50(4):1700465.
152. Barberà JA, Peinado VI, Santos S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2003; 21(5):892-905.
153. Barberà JA, Riverola A, Roca J, Ramirez J, Wagner PD, Ros D, et al. Pulmonary vascular abnormalities and ventilation-perfusion relationships in mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994; 149(2 Pt 1):423-9.
154. Santos S, Peinado VI, Ramírez J, Melgosa T, Roca J, Rodriguez-Roisin R, et al. Characterization of pulmonary vascular remodelling in smokers and patients with mild COPD. *Eur Respir J*. 2002; 19(4):632-8.
155. Weitzenblum E, Sautegeau A, Ehrhart M, Mammosser M, Hirth C, Roegel E. Long-term course of pulmonary arterial pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. 1984; 130(6):993-8.
156. MacNee W, Wathen CG, Flenley DC, Muir AD. The effects of controlled oxygen therapy on ventricular function in patients with stable and decompensated cor pulmonale. *Am Rev Respir Dis*. 1988; 137(6):1289-95.
157. Weitzenblum E, Ehrhart M, Rasaholinjanahary J, Hirth C. Pulmonary hemodynamics in idiopathic pulmonary fibrosis and other interstitial pulmonary diseases. *Respiration*. 1983; 44(2):118-27.
158. Ebina M, Shimizukawa M, Shibata N, Kimura Y, Suzuki T, Endo M, et al. Heterogeneous increase in CD34-positive alveolar capillaries in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 169(11):1203-8.
159. Simler NR, Brenchley PE, Horrocks AW, Greaves SM, Hasleton PS, Egan JJ. Angiogenic cytokines in patients with idiopathic interstitial pneumonia. *Thorax*. 2004; 59(7):581-5.
160. Gläser S, Obst A, Koch B, Henkel B, Grieger A, Felix SB, et al. Pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis - the predictive value of exercise capacity and gas exchange efficiency. *PLoS ONE*. 2013;8(6):e65643
161. Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA, Sutton MS, Zisman DA, Blumenthal NP, et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 167(5):735-40.
162. Nathan SD, Shlobin OA, Barnett SD, Saggar R, Belperio JA, Ross DJ, et al. Right ventricular systolic pressure by echocardiography as a predictor of pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2008; 102(9):1305-10.

163. Weitzenblum E, Sautegeau A, Ehrhart M, Mammosser M, Pelletier A. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis.* 1985; 131(4):493-8.
164. Kim NH, Delcroix M, Jais X, Madani MM, Matsubara H, Mayer E, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019; 53(1):1801915.
165. Ramírez P, Otero R, Barberà JA. Enfermedad tromboembólica crónica pulmonar. *Arch Bronconeumol.* 2020; 56(5):314-21.
166. Ogawa A, Satoh T, Fukuda T, Sugimura K, Fukumoto Y, Emoto N, et al. Balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Results of a multicenter registry. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2017; 10(11):e004029.
167. Guérin L, Couturaud F, Parent F, Revel MP, Gillaizeau F, Planquette B, et al. Prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. Prevalence of CTEPH after pulmonary embolism. *Thromb Haemost.* 2014; 112(3):598-605.
168. Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. *Thromb Haemost.* 2000; 83(5):657-60.
169. Coquoz N, Weilenmann D, Stolz D, Popov V, Azzola A, Fellrath JM, et al. Multicentre observational screening survey for the detection of CTEPH following pulmonary embolism. *Eur Respir J.* 2018; 51(4):1702505.
170. Tapson VF, Platt DM, Xia F, Teal SA, de la Orden M, Divers CH, et al. Monitoring for Pulmonary Hypertension Following Pulmonary Embolism: The INFORM Study. *Am J Med.* 2016; 129(9):978-85.e2.
171. Egermayer P, Peacock AJ. Is pulmonary embolism a common cause of chronic pulmonary hypertension? Limitations of the embolic hypothesis. *Eur Respir J.* 2000; 15(3):440-8.
172. Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S, Schäfers HJ, Jansa P, Lindner J, et al. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2009; 33(2):325-31.
173. Konstantinides SV, Vicaut E, Danays T, Becattini C, Bertolotti L, Beyer-Westendorf J, et al. Impact of thrombolytic therapy on the long-term outcome of intermediate-risk pulmonary embolism. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 69(12):1536-1544.
174. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* 2020; 41(4):543-603.
175. Vargas-Ruiz ÁG. Hereditary thrombophilias: The profile of necessary tests. *Rev Hematol Mex.* 2019; 20 (2):79-85.

176. Eichstaedt C, Verweyen J, Song J, Halank M, Fischer C, Marra A, et al. Genetic diagnostics in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019; 54(suppl 63):PA2349.
177. Yaoita N, Satoh K, Satoh T, Shimizu T, Saito S, Sugimura K, et al. Identification of the novel variants in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Heart Assoc.* 2020; 9(21):e015902.
178. Moser KM, Bloor CM. Pulmonary vascular lesions occurring in patients with chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest.* 1993; 103(3):685-92.
179. Dorfmueller P, Günther S, Ghigna MR, Thomas de Montpréville V, Boulate D, Paul JF, et al. Microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a role for pulmonary veins and systemic vasculature. *Eur Respir J.* 2014; 44(5):1275-88.
180. Martí D, Gómez V, Escobar C, Wagner C, Zamorro C, Sánchez D, et al. Incidencia de hipertensión pulmonar tromboembólica crónica sintomática y asintomática. *Arch Bronconeumol.* 2010; 46(12):628-33.
181. Miwa H, Tanabe N, Jujo T, Kato F, Anazawa R, Yamamoto K, et al. Long-Term Outcome of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension at a Single Japanese Pulmonary Endarterectomy Center. *Circ J.* 2018; 82(5):1428-1436.
182. Cannon JE, Su L, Kiely DG, Page K, Toshner M, Swietlik E, et al. Dynamic risk stratification of patient long-term outcome after pulmonary endarterectomy: Results from the United Kingdom National Cohort. *Circulation.* 2016; 133(18):1761-71.
183. 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(6):748-55.
184. 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. *Circ J.* 2012; 76(2):485-8.
185. Zhang L, Bai Y, Yan P, He T, Liu B, Wu S, et al. Balloon pulmonary angioplasty vs. pulmonary endarterectomy in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev.* 2021; 26(4):897-917.
186. Donahoe L, Vanderlaan R, Thenganatt J, McRae K, Bykova A, Moric J, et al. Symptoms are more useful than echocardiography in patient selection for pulmonary endarterectomy. *Ann Thoracic Surg.* 2017; 104(4):1179-85.
187. Wiedenroth CB, Olsson KM, Guth S, Breithecker A, Haas M, Kamp JC, et al. Balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic disease. *Pulm Circ.* 2018; 8(1):2045893217753122.

188. Simonneau G, D'Armini AM, Ghofrani HA, Grimminger F, Jansa P, Kim NH, et al. Predictors of long-term outcomes in patients treated with riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: data from the CHEST-2 open-label, randomised, long-term extension trial. *Lancet Respir Med.* 2016; 4(5):372-80.
189. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, Kim NH, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 2013; 369(4):319-29.
190. Ghofrani HA, Simonneau G, D'Armini AM, Fedullo P, Howard LS, Jaïs X, et al. Macitentan for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (MERIT-1): results from the multicentre, phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Respir Med.* 2017; 5(10):785-794.
191. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Miller DP, Frost A, Frantz RP, Foreman AJ, et al. The REVEAL Registry risk score calculator in patients newly diagnosed with pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2012; 141(2):354-62.
192. Chakinala MM, Coyne DW, Benza RL, Frost AE, McGoon MD, Hartline BK, et al. Impact of declining renal function on outcomes in pulmonary arterial hypertension: A REVEAL registry analysis. *J Heart Lung Transplant.* 2018; 37(6):696-705.
193. Kane GC, Maradit-Kremers H, Slusser JP, Scott CG, Frantz RP, McGoon MD. Integration of clinical and hemodynamic parameters in the prediction of long-term survival in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2011; 139(6):1285-93.
194. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, Frantz RP, Foreman AJ, Coffey CS, et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation.* 2010; 122(2):164-72.
195. Nickel N, Golpon H, Greer M, Knudsen L, Olsson K, Westerkamp V, et al. The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2012; 39(3):589-96.
196. Taichman DB, McGoon MD, Harhay MO, Archer-Chicko C, Sager JS, Murugappan M, et al. Wide variation in clinicians' assessment of New York Heart Association/World Health Organization functional class in patients with pulmonary arterial hypertension. *Mayo Clin Proc.* 2009; 84(7):586-92.
197. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 166(1):111-7.
198. Simpson CE, Damico RL, Hassoun PM, Martin LJ, Yang J, Nies MK, et al. Noninvasive prognostic biomarkers for left-sided heart failure as predictors of survival in pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2020; 157(6):1606-16.

199. Mello MM, Watta G, Altmayer S, Pallaoro YLR, Spilimbergo FB, Blanco DC, et al. Relationship between right atrium area and right ventricular ejection fraction on magnetic resonance imaging: comparison with other prognostic markers in patients with pulmonary arterial hypertension. *Radiol Bras.* 2019; 52(6):351-5.
200. Weatherald J, Boucly A, Sitbon O. Risk stratification in pulmonary arterial hypertension. *Curr Opin Pulm Med.* 2018; 24(5):407-415.
201. Hoeper MM, Simonneau G, Corris PA, Ghofrani HA, Klinger JR, Langleben D, et al. RESPITE: switching to riociguat in pulmonary arterial hypertension patients with inadequate response to phosphodiesterase-5 inhibitors. *Eur Respir J.* 2017; 50(3):1602425.
202. Kylhammar D, Kjellström B, Hjalmarsson C, Jansson K, Nisell M, Söderberg S, et al. A comprehensive risk stratification at early follow-up determines prognosis in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018; 39(47):4175-81.
203. Boucly A, Weatherald J, Savale L, Jaïs X, Cottin V, Prevot G, et al. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2017; 50(2):1700889.
204. Hoeper MM, Kramer T, Pan Z, Eichstaedt CA, Spiesshoefer J, Benjamin N, et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. *Eur Respir J.* 2017; 50(2):1700740.
205. Badagliacca R, Papa S, Matsubara H, Lang IM, Poscia R, Manzi G, et al. The importance of right ventricular evaluation in risk assessment and therapeutic strategies: Raising the bar in pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol.* 2020; 301:183-189.
206. Annone U, Bocchino PP, Marra WG, D'Ascenzo F, Magnino C, Montefusco A, et al. Echocardiographic estimation of right ventricular wall tension: haemodynamic comparison and long-term follow-up. *Pulm Circ.* 2019; 9(4):2045894019895420.
207. Warwick G, Thomas PS, Yates DH. Biomarkers in pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2008; 32(2):503-12.
208. Semenov AG, Katrukha AG. Analytical Issues with Natriuretic Peptides - has this been Overly Simplified? *EJIFCC.* 2016; 27(3):189-207.
209. Casserly B, Klinger JR. Brain natriuretic peptide in pulmonary arterial hypertension: biomarker and potential therapeutic agent. *Drug Des Devel Ther.* 2009; 3:269-87.
210. Fu S, Ping P, Zhu Q, Ye P, Luo L. Brain Natriuretic Peptide and Its Biochemical, Analytical, and Clinical Issues in Heart Failure: A Narrative Review. *Front Physiol.* 2018; 9:692.
211. Raymond I, Groenning BA, Hildebrandt PR, Nilsson JC, Baumann M, Trawinski J, et al. The influence of age, sex and other variables on the plasma level of N-terminal pro brain natriuretic peptide in a large sample of the general population. *Heart.* 2003; 89(7):745-51.

212. Oremus M, McKelvie R, Don-Wauchope A, Santaguida PL, Ali U, Balion C, et al. A systematic review of BNP and NT-proBNP in the management of heart failure: overview and methods. *Heart Fail Rev.* 2014; 19(4):413-9.
213. Lemos JA de, McGuire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *The Lancet.* 2003; 362(9380):316-22
214. Van Kimmenade RR, Januzzi JL Jr, Bakker JA, Houben AJ, Rennenberg R, Kroon AA, et al. Renal clearance of B-type natriuretic peptide and amino terminal pro-B-type natriuretic peptide a mechanistic study in hypertensive subjects. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 53(10):884-90.
215. Ronco C, McCullough P, Anker SD, Anand I, Aspromonte N, Bagshaw SM, et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur Heart J.* 2010; 31(6):703-11.
216. Tominaga S. A putative protein of a growth specific cDNA from BALB/c-3T3 cells is highly similar to the extracellular portion of mouse interleukin 1 receptor. *FEBS Lett.* 1989; 258(2):301-4.
217. Schmitz J, Owyang A, Oldham E, Song Y, Murphy E, McClanahan TK, et al. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the il-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. *Immunity.* 2005; 23(5):479-90.
218. Homsak E, Gruson D. Soluble ST2: A complex and diverse role in several diseases. *Clin Chim Acta.* 2020; 507:75-87.
219. Brint E, Kamradt T, Doyle SL. IL-1 Family Members in Health and Disease. *Front Immunol.* 2019; 10:2596.
220. Pinto SM, Subbannayya Y, Rex DAB, Raju R, Chatterjee O, Advani J, et al. A network map of IL-33 signaling pathway. *J Cell Commun Signal.* 2018; 12(3):615-24.
221. Moussion C, Ortega N, Girard JP. The IL-1-like cytokine IL-33 is constitutively expressed in the nucleus of endothelial cells and epithelial cells in vivo: a novel «alarmin»? *PLoS ONE.* 2008; 3(10): e3331.
222. Mok MY, Huang FP, Ip WK, Lo Y, Wong FY, Chan EYT, et al. Serum levels of IL-33 and soluble ST2 and their association with disease activity in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 2010; 49(3):520-7.
223. Kageyama Y, Torikai E, Tsujimura K, Kobayashi M. Involvement of IL-33 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis: the effect of etanercept on the serum levels of IL-33. *Mod Rheumatol.* 2012; 22(1):89-93.
224. Xu D, Mu R, Wei X. The Roles of IL-1 Family cytokines in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Front Immunol.* 2019; 10:2025.
225. Terras S, Opitz E, Moritz RKC, Höxtermann S, Gambichler T, Kreuter A. Increased serum IL-33 levels may indicate vascular involvement in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72(1):144-5.

226. Altara R, Ghali R, Mallat Z, Cataliotti A, Booz GW, Zouein FA. Conflicting vascular and metabolic impact of the IL-33/sST2 axis. *Cardiovasc Res.* 2018; 114(12):1578-1594.
227. Aimo A, Migliorini P, Vergaro G, Franzini M, Passino C, Maisel A, et al. The IL-33/ST2 pathway, inflammation and atherosclerosis: Trigger and target? *Int J Cardiol.* 2018; 267:188-92.
228. Hur M, Kim H, Kim HJ, Yang HS, Magrini L, Marino R, et al. Soluble ST2 has a prognostic role in patients with suspected sepsis. *Ann Lab Med.* 2015; 35(6):570-7.
229. Chen WY, Li LC, Yang JL. Emerging roles of IL-33/ST2 axis in renal diseases. *Int J Mol Sci.* 2017; 18(4):783.
230. Miller AM, Liew FY. The IL-33/ST2 pathway--A new therapeutic target in cardiovascular disease. *Pharmacol Ther.* 2011; 131(2):179-86.
231. Choi YS, Choi HJ, Min JK, Pyun BJ, Maeng YS, Park H, et al. Interleukin-33 induces angiogenesis and vascular permeability through ST2/TRAF6-mediated endothelial nitric oxide production. *Blood.* 2009; 114(14):3117-26.
232. Biaggi P, Ammann C, Imperiali M, Hammerer-Lercher A, Breidthardt T, Müller CE, et al. Soluble ST2 – a new biomarker in heart failure. *Cardiovasc Med.* 2019; 22:02008.
233. McCarthy CP, Januzzi JL Jr. Soluble ST2 in heart failure. *Heart Fail Clin.* 2018; 14(1):41-48.
234. Sabatine MS, Morrow DA, Higgins LJ, MacGillivray C, Guo W, Bode C, et al. Complementary roles for biomarkers of biomechanical strain ST2 and N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Circulation.* 2008; 117(15):1936-44.
235. Kohli P, Bonaca MP, Kakkar R, Kudinova AY, Scirica BM, Sabatine MS, et al. Role of ST2 in non-ST-elevation acute coronary syndrome in the MERLIN-TIMI 36 trial. *Clin Chem.* 2012; 58(1):257-66.
236. Broch K, Leren IS, Saberniak J, Ueland T, Edvardsen T, Gullestad L, et al. Soluble ST2 is associated with disease severity in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Biomarkers.* 2017; 22(3-4):367-71.
237. Lancellotti P, Dulgheru R, Magne J, Henri C, Servais L, Bouznad N, et al. Elevated plasma soluble ST2 is associated with heart failure symptoms and outcome in aortic stenosis. *PLoS ONE.* 2015; 10(9): e0138940.
238. Aimo A, Vergaro G, Ripoli A, Bayes-Genis A, Pascual Figal DA, de Boer RA, et al. Meta-analysis of soluble suppression of tumorigenicity-2 and prognosis in acute heart failure. *JACC: Heart Failure.* 2017; 5(4):287-96.
239. Aimo A, Vergaro G, Passino C, Ripoli A, Ky B, Miller WL, et al. Prognostic value of soluble suppression of tumorigenicity-2 in chronic heart failure: A meta-analysis. *JACC Heart Fail.* 2017; 5(4):280-6.

240. Huet F, Nicoleau J, Dupuy AM, Curinier C, Breuker C, Castet-Nicolas A, et al. STADE-HF (sST2 As a help for management of HF): a pilot study. *ESC Heart Failure*. 2020; 7(2):774-8.
241. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2017; 136(6):e137-e161.
242. Luk KS, Ip C, Gong MQ, Wong SH, Wu WK, Dong M, et al. International Health Informatics Study (IHIS) Network. A meta-analysis of soluble suppression of tumorigenicity 2 (sST2) and clinical outcomes in pulmonary hypertension. *J Geriatr Cardiol*. 2017; 14(12):766-771.
243. Plácido R, Cortez-Dias N, Robalo Martins S, Gomes Almeida A, Calisto C, Gonçalves S, et al. Prognostic stratification in pulmonary hypertension: A multi-biomarker approach. *Rev Port Cardiol*. 2017; 36(2):111-25.
244. Zheng YG, Yang T, He JG, Chen G, Liu ZH, Xiong CM, et al. Plasma soluble ST2 levels correlate with disease severity and predict clinical worsening in patients with pulmonary arterial hypertension. *Clin Cardiol*. 2014; 37(6):365-70.
245. Geenen LW, Baggen VJM, Kauling RM, Koudstaal T, Boomars KA, Boersma E, et al. The prognostic value of soluble ST2 in adults with pulmonary hypertension. *J Clin Med*. 2019; 8(10).
246. O'Brien TJ, Tanimoto H, Konishi I, Gee M. More than 15 years of CA-125: what is known about the antigen, its structure and its function. *Int J Biol Markers*. 1998; 13(4):188-95.
247. Bast RC, Klug TL, St John E, Jenison E, Niloff JM, Lazarus H, et al. A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med*. 1983; 309(15):883-7.
248. Xu CF, Brown MA, Nicolai H, Chambers JA, Griffiths BL, Solomon E. Isolation and characterisation of the NBR2 gene which lies head to head with the human BRCA1 gene. *Hum Mol Genet*. 1997; 6(7):1057-62.
249. Kabawat SE, Bast RC, Bhan AK, Welch WR, Knapp RC, Colvin RB. Tissue distribution of a coelomic-epithelium-related antigen recognized by the monoclonal antibody OC125. *Int J Gynecol Pathol*. 1983; 2(3):275-85.
250. Kenemans P, Yedema CA, Bon GG, von Mensdorff-Pouilly S. CA-125 in gynecological pathology--a review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1993; 49(1-2):115-24.
251. Zeimet AG, Offner FA, Müller-Holzner E, Widschwendter M, Abendstein B, Fuith LC, et al. Peritoneum and tissues of the female reproductive tract as physiological sources of CA-125. *Tumour Biol*. 1998; 19(4):275-82.
252. Hompes PG, Koninckx PR, Kennedy S, van Kamp GF, Verstraeten RA, Cornillie F. Serum CA-125 concentrations during midfollicular phase, a clinically useful and reproducible marker in diagnosis of advanced endometriosis. *Clin Chem*. 1996; 42(11):1871-4.

253. Zhuang J, Faggiano P, Li Q, Pradelli D, Med V, Peng W, et al. Insights into the clinical implications of carbohydrate antigen 125 as a biomarker of heart failure: a meta-analysis and systematic review of published studies. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2014; 15(12):864-72.
254. Rong X, Yunke Z, Guoping L, Zhenyue C. Clinical and prognostic value of elevated CA-125 levels in patients with coronary heart disease. *Herz*. 2015; 40(4):690-4.
255. Cheung A, Gong M, Bellanti R, Ali-Hasan-Al-Saegh S, Li G, Roig E, et al. Cancer antigen-125 and risk of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Heart Asia*. 2018; 10(1):e010970.
256. D'Aloia A, Faggiano P, Aurigemma G, Bontempi L, Ruggeri G, Metra M, et al. Serum levels of carbohydrate antigen 125 in patients with chronic heart failure: relation to clinical severity, hemodynamic and Doppler echocardiographic abnormalities, and short-term prognosis. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41(10):1805-11.
257. Yilmaz MB, Zorlu A, Tandogan I. Plasma CA-125 level is related to both sides of the heart: a retrospective analysis. *Int J Cardiol*. 2011; 149(1):80-2.
258. Nägele H, Bahlo M, Klapdor R, Schaeperkoetter D, Rödiger W. CA-125 and its relation to cardiac function. *Am Heart J*. 1999; 137(6):1044-9.
259. Kaya H, Zorlu A, Yucel H, Dogan OT, Sarikaya S, Aydin G, et al. Cancer antigen-125 levels predict long-term mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Biomarkers*. 2015; 20(2):162-7.
260. Uz O, Kardesoglu E, Tas D, Acar G, Isilak Z, Yiginer O, et al. CA-125 level is associated with right ventricular echocardiographic parameters in patients with COPD. *South Med J*. 2011; 104(9):624-8.
261. Rahimi-Rad MH, Rahimi P, Rahimi B, Gholamnaghad M. Serum CA-125 level in patients with chronic obstructive pulmonary disease with and without pulmonary hypertension. *Pneumologia*. 2014; 63(3):164-6.
262. 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. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015; 28(1):1-39.e14.
263. Ni JR, Yan PJ, Liu SD, Hu Y, Yang KH, Song B, et al. Diagnostic accuracy of transthoracic echocardiography for pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2019; 9(12):e033084.
264. Bournia VK, Tsangaris I, Rallidis L, Konstantonis D, Frantzeskaki F, Anthi A, et al. Cardiac catheterization versus echocardiography for monitoring pulmonary pressure: A prospective study in patients with connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. *Diagnostics*. 2020; 10(1):49.

265. Sohail A, Korejo HB, Shaikh AS, Ahsan A, Chand R, Patel N, et al. Correlation between echocardiography and cardiac catheterization for the assessment of pulmonary hypertension in pediatric patients. *Cureus*. 2019; 11(8):e5511.
266. Bossone E, Bodini BD, Mazza A, Allegra L. Pulmonary arterial hypertension: the key role of echocardiography. *Chest*. 2005; 127(5):1836-43.
267. Sánchez Román J, Castillo Palma MJ, García Hernández FJ, León RG. Marcadores biológicos. Utilidad para el control del paciente con hipertensión pulmonar. *Arch. Bronconeumol*. 2011; 47 Suppl 7:21-5.
268. Pusceddu I, Dieplinger B, Mueller T. ST2 and the ST2/IL-33 signalling pathway-biochemistry and pathophysiology in animal models and humans. *Clin Chim Acta*. 2019; 495:493-500.
269. Mirna M, Rohm I, Jirak P, Wernly B, Báz L, Paar V, et al. Analysis of novel cardiovascular biomarkers in patients with pulmonary hypertension (PH). *Heart Lung Circ*. 2020; 29(3):337-344.
270. Husain-Syed F, McCullough PA, Birk HW, Renker M, Brocca A, Seeger W, et al. Cardio-pulmonary-renal interactions: A multidisciplinary approach. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 65(22):2433-48.
271. Homsak E, Ekart R. Hemodiafiltration affects NT-proBNP but not ST2 serum concentration in end-stage renal disease patients. *Clin Biochem*. 2016; 49(15):1159-63.
272. Wang S, Wei F, Chen H, Wang Z, Zhang R, Jiang A. The prognostic value of soluble ST2 in maintenance hemodialysis patients: A meta-analysis. *Blood Purif*. 2020; 49(1-2):114-120.
273. Obokata M, Sunaga H, Ishida H, Ito K, Ogawa T, Ando Y, et al. Independent and incremental prognostic value of novel cardiac biomarkers in chronic hemodialysis patients. *Am Heart J*. 2016; 179:29-41.
274. Plawecki M, Morena M, Kuster N, Chenine L, Leray-Moragues H, Jover B, et al. sST2 as a new biomarker of chronic kidney disease-induced cardiac remodeling: Impact on risk prediction. *Mediators Inflamm*. 2018; 2018:3952526.
275. 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. *Eur Heart J*. 2021; 42(36):3599-726.
276. Bairkdar M, Rossides M, Westerlind H, Hesselstrand R, Arkema EV, Holmqvist M. Incidence and prevalence of systemic sclerosis globally: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021; 60(7):3121-33.
277. Groth A, Vrugt B, Brock M, Speich R, Ulrich S, Huber LC. Inflammatory cytokines in pulmonary hypertension. *Respir Res*. 2014; 15(1):47.
278. Hoeper MM, Humbert M, Souza R, Idrees M, Kawut SM, Sliwa-Hahnle K, et al. A global view of pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med*. 2016; 4(4):306-22.

279. McLaughlin VV, McGoon MD. Pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2006; 114(13):1417-31.
280. Simonneau G, Torbicki A, Dorfmüller P, Kim N. The pathophysiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*. 2017; 26(143):160112.
281. Hoette S, Creuzé N, Rochitte CE, Simonneau G, Humbert M, Souza R, et al. Chronic thromboembolic and pulmonary arterial hypertension share right ventricular and pulmonary artery CMR features. *Pulmonology*. 2019; 25(4):248-51.
282. Cordina RL, Playford D, Lang I, Celermajer DS. State-of-the-Art Review: Echocardiography in Pulmonary Hypertension. *Heart Lung Circ*. 2019; 28(9):1351-64.
283. Zhang Y, Jin Q, Zhao Z, Zhao Q, Yu X, Yan L, et al. Carbohydrate antigen 125 is a biomarker of the severity and prognosis of pulmonary hypertension. *Front Cardiovasc Med*. 2021; 8:699904.
284. Sahin A, Kaya H, Avci O. Cancer antigen-125 is a predictor of mortality in patients with pulmonary arterial hypertension. *Clin Biochem*. 2021; 89:58-62.
285. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Elliott CG, Farber HW, Foreman AJ, Frost AE, et al. Predicting survival in patients with pulmonary arterial hypertension: The REVEAL Risk Score Calculator 2.0 and Comparison With ESC/ERS-Based Risk Assessment Strategies. *Chest*. 2019; 156(2):323-37.
286. Kylhammar D, Kjellström B, Hjalmarsson C, Jansson K, Nisell M, Söderberg S, et al. A comprehensive risk stratification at early follow-up determines prognosis in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018; 39(47):4175-4181.
287. Hoeper MM, Kramer T, Pan Z, Eichstaedt CA, Spiesshoefer J, Benjamin N, et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. *Eur Respir J*. 2017; 50(2):1700740.
288. Guo X, Lai J, Wang H, Tian Z, Wang Q, Zhao J, et al. Predictive value of non-invasive right ventricle to pulmonary circulation coupling in systemic lupus erythematosus patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2021; 22(1):111-8.
289. Kazimierczyk R, Kazimierczyk E, Knapp M, Sobkowicz B, Malek LA, Blaszcak P, et al. Echocardiographic assessment of right ventricular-arterial coupling in predicting prognosis of pulmonary arterial hypertension patients. *J Clin Med*. 2021; 10(13):2995.
290. 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(9):e009047.
291. Baggen VJM, Driessen MMP, Post MC, van Dijk AP, Roos-Hesselink JW, van den Bosch AE, et al. Echocardiographic findings associated with mortality or transplant in patients with

- pulmonary arterial hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Neth Heart J*. 2016; 24(6):374-89.
292. Ghio S, Mercurio V, Fortuni F, Forfia PR, Gall H, Ghofrani A, et al. A comprehensive echocardiographic method for risk stratification in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2020; 56(3):2000513.
293. Egbe AC, Kothapalli S, Miranda WR, Pislaru S, Ammash NM, Borlaug BA, et al. Assessment of right ventricular-pulmonary arterial coupling in chronic pulmonary regurgitation. *Can J Cardiol*. 2019; 35(7):914-22.
294. Azpiri-Lopez JR, Galarza-Delgado DA, Colunga-Pedraza IJ, Arvizu-Rivera RI, Cardenas-de la Garza JA, Vera-Pineda R, et al. Echocardiographic evaluation of pulmonary hypertension, right ventricular function, and right ventricular-pulmonary arterial coupling in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2021; 40(7):2651-6.