

hipertensión pulmonar

Dirección:

**Dr. Miguel Ángel
Gómez Sánchez**Unidad de Insuficiencia Cardíaca
y Trasplante. Servicio de Cardiología.
Hospital Universitario 12 de Octubre.
Madrid. España

SUMARIO

**¿Cómo contribuye el
ecocardiograma de
esfuerzo al diagnóstico
de la HAP?**How exercise Doppler
echocardiography may
aid in the PAH diagnosis?
Río Aguilar-Torres, Enric Domingo-Ribas**Mode of death in patients
with pulmonary arterial
hypertension**Formas de muerte en la
hipertensión arterial pulmonar
Carmine Dario Vizza, Beatrice Pezzuto,
Roberto Badagliacca, Roberto Poscia,
Mario Mezzapesa, Martina Nocioni,
Francesco Fedele**Must prostacyclin be
first-line treatment in PAH?**¿Debe ser el tratamiento
con prostaciclina la primera
línea de tratamiento en la HAP?
Irene M. Lang**Transición de treprostínil
subcutáneo a intravenoso.
Implante de bomba de
infusión LENUS pro®**Transition from subcutaneous
treprostínil to intravenous.
Implant of infusion pump
LenusPro®. Case report
Elvira Barrios, Jose María Cortina Romero

¿Cómo contribuye el ecocardiograma de esfuerzo al diagnóstico de la hipertensión arterial pulmonar?

How exercise Doppler echocardiography
may aid in the pulmonary arterial
hypertension diagnosis?**R. Aguilar-Torres^{*,***}, E. Domingo-Ribas^{***,***}**^{*}Servicio de Cardiología. Hospital Universitario de la Princesa. Madrid. ^{**}Servicio de Cardiología.
Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. ^{***}Unidad de Fisiología Médica.
Facultad de Medicina. Universitat Autònoma de Barcelona

La definición actual de hipertensión arterial pulmonar: ¿un concepto «en reposo»?

Según las guías actuales, la hipertensión arterial pulmonar (HAP) es un trastorno hemodinámico y fisiopatológico definido como una elevación de la presión media de la arteria pulmonar (PAPm) ≥ 25 mmHg en reposo, medida mediante cateterismo cardíaco derecho (CCD). El CCD sigue siendo el método de referencia para el diagnóstico de HAP, y aporta importantes estimadores de severidad y pronóstico, así como parámetros que permiten evaluar la respuesta a las terapias. Sin embargo, los datos hemodinámicos en reposo se correlacionan mal con los síntomas y el grado de limitación para el esfuerzo de muchos pacientes con HAP.

Además de definirse mediante el trastorno hemodinámico, la HAP es una enfermedad de la pared arterial con pronóstico grave; cursa con proliferación obliterativa y remodelado vascular que provoca rigidez, responsable del aumento

Dirección para correspondencia:

Dr. Río Aguilar-Torres. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario de la Princesa. c/ Diego de León 62.
28006 Madrid. Correo electrónico: rioaguilartorres@gmail.com

progresivo de la resistencia vascular pulmonar (RVP) y de la presión de la arteria pulmonar (PAP). Si no se frena, el aumento de la poscarga producirá inicialmente hipertrofia y más tarde dilatación y fracaso del ventrículo derecho, que es la causa más común de mortalidad en los individuos con HAP¹. Como puede inferirse, el riesgo de los pacientes estará determinado, en gran medida, por dos factores: la reserva vascular y la reserva contráctil; ambos son explorables mediante pruebas funcionales, entre las cuales ocupan un lugar destacado las pruebas de esfuerzo cardiopulmonar (invasivas y no invasivas).

Aunque las primeras definiciones de HAP incorporaban un aumento de la PAPm ≥ 30 mmHg, a raíz de una revisión sistemática de estudios publicados hasta 2003, que incluía a cerca de 1.200 sujetos sometidos a CCD con distintas modalidades de esfuerzo, se observó que los niveles de PAPm alcanzados en esfuerzo parecían dependientes de la edad, ya que individuos sanos mayores de 50 años en pico de esfuerzo podían alcanzar valores superiores a 30 mmHg en casi el 50% de las ocasiones, y en un 20% de las ocasiones con un nivel de esfuerzo ligero². Debido al riesgo de clasificar incorrectamente como HAP a sujetos con un comportamiento «fisiológico» en esfuerzo, se decidió retirar el criterio de una PAPm ≥ 30 mmHg durante el ejercicio de la definición de HAP. Pese a su valor incuestionable, esta revisión sistemática presentaba ciertas limitaciones que podrían ser relevantes: 1) en algunas de las poblaciones incluidas sometidas a un estudio de esfuerzo no se descartó la presencia de disfunción diastólica, especialmente trascendente en mayores de 50 años; así, en los estudios en los que se disponía de los valores de presión capilar pulmonar (PCP), su valor medio en esfuerzo fue de 17 ± 7 mmHg en los individuos mayores de 50 años frente a 11 ± 4 mmHg en los menores

de 50 años ($p < 0,01$); 2) los sujetos con más de 50 años alcanzaron niveles de esfuerzo máximo en una proporción mucho menor que los de otras edades, lo que impedía obtener conclusiones fiables sobre la PAP en esfuerzo máximo en este grupo etario; 3) podría existir una sobrerrepresentación de deportistas entrenados entre los controles sanos, que parecen presentar con mayor frecuencia respuestas de presión pulmonar elevadas, no necesariamente anormales; 4) las posiciones empleadas para hacer ceros de presión en el cateterismo entre los diversos estudios eran variables, entre 10 cm del nivel de la mesa de hemodinámica a 5 cm desde el esternón, lo que podría afectar a los valores promediados presentados en el estudio.

Comportamiento normal y anormal de la presión de la arteria pulmonar con el esfuerzo

En condiciones normales, la circulación pulmonar se caracteriza por ser un lecho de baja presión y baja resistencia. La PAPm en reposo parece ser prácticamente independiente del sexo y de la edad, y raras veces excede los 20 mmHg. En individuos sanos, durante el ejercicio la distensión pasiva del lecho pulmonar, muy distensible, junto con la vasodilatación activa y el reclutamiento vascular, pueden bajar la RVP y acomodar el aumento en el gasto cardiaco (GC) con tan sólo ligeros aumentos en la PAPm³.

En pacientes con HAP el aumento en la PAP es causado por una combinación de factores intrínsecos de los vasos pulmonares, como la inadecuada respuesta vasodilatadora y el remodelado de la pared arterial pulmonar con obliteración y trombosis *in situ*⁴. En la HAP, la capacidad de esfuerzo, uno de los parámetros pronóstico más importantes, puede estar severamente disminuida por el intercambio pulmonar

ineficiente de gases y por la incapacidad del corazón para aumentar adecuadamente el flujo sanguíneo pulmonar durante el ejercicio^{5,6}.

La prueba de la marcha de 6 minutos ha sido aceptada por las agencias reguladoras como *end-point* mayor para ensayos clínicos: es sencilla, reproducible, barata, se correlaciona bien con la capacidad aeróbica en pacientes evolucionados y proporciona información pronóstico. Sin embargo, presenta como inconvenientes que no se sabe bien cuántos metros representan una mejora clínica relevante ni cómo influyen en sus resultados otros factores como el sexo, la edad o la altura respecto al nivel del mar, y sobre todo, su bajo poder de discriminación en fases precoces de la enfermedad. Además, no ofrece información sobre la PAP o el estado del ventrículo derecho. El CCD de esfuerzo y el ecocardiograma de esfuerzo (EE) se vienen empleando desde hace tiempo para identificar factores pronóstico en sujetos con HAP definida y para el diagnóstico de la HAP en individuos de riesgo con valores de PAP en reposo normales o límite. Aunque la aportación de estas pruebas al conocimiento de la fisiopatología durante el esfuerzo, tanto en controles sanos como en pacientes con HAP, ha sido muy valiosa, su traslación a la práctica clínica se ha visto limitada por la falta de protocolos comunes y porque se han aplicado a poblaciones a veces heterogéneas, lo que ha hecho desconfiar de los valores de corte para definir la HAP de esfuerzo.

Los límites superiores de la normalidad para la presión de la arteria pulmonar en reposo y en esfuerzo

En la tabla 1 se resumen los datos recopilados por Kovacs et al. sobre la PAPm en reposo medida durante el

Tabla 1. Valores normales de presión arterial pulmonar

| Reposo | PAPm (mmHg) | Velocidad IT (m/seg) | PAPs (AD≈ 5 mmHg) Ecocardiograma (mmHg) |
|----------------|-----------------|----------------------|--|
| Normal | ≤20 (14 ± 3,3)* | ≤2,8 | ≤35 |
| HAP límite | 21-24** | No definida | ?† |
| HAP manifiesta | ≥25 | ≥2,8 | >35 |
| HAP leve | 25-35 | 2,8-3,1 | 36-45 |
| HAP moderada | 36-45 | 3,2-3,5 | 46-55 |
| HAP severa | >45 | >3,5 | >55 |

HAP: hipertensión arterial pulmonar; PAPm: presión media de la arteria pulmonar; PAPs: presión sistólica de la arteria pulmonar. *Asumiendo distribución normal, monomodal, un solo pico que incluye la media. †Cuando se emplea sólo la PAPs no están definidos qué valores corresponderían con cifras límite de PAPm.
Significado desconocido. *En reposo se asume que los valores de PAP son independientes de la edad y el sexo. Excepciones: edad >50 años y obesos (índice de masa corporal >30 kg/m²). McQuillan et al. asumían un valor fijo de PAD de 10 mmHg y una distribución normal de la PAPs respecto a sujetos sanos.

CCD. Estos valores no parecen estar influidos ni por la edad ni por el sexo ni por factores étnicos. El límite superior de la normalidad, al 95%, se calculó sumando dos desviaciones estándar al valor de la media, asumiendo que la distribución de la población empleada para su cálculo era normal y monomodal. Los primeros valores de referencia para la presión sistólica de la arteria pulmonar (PAPs) medida mediante ecocardiograma en sujetos sanos se obtuvieron también de forma retrospectiva sobre 3.790 sujetos ecocardiográficamente sanos, procedentes de un único centro, y asumiendo un valor fijo para la presión media de la aurícula derecha (PAD) de 10 mmHg. En este estudio, el límite superior de la normalidad al 95% fue de 37 mmHg y se encontró una PAPs >40 mmHg en reposo

en el 6% de los individuos mayores de 50 años y en el 5% de los sujetos obesos (índice de masa corporal >30 kg/m²). Esta relación de la PAPs en reposo con la edad o la obesidad no se ha confirmado en estudios posteriores. En la tabla 1 se indican los valores de PAPm aceptados para definir la HAP y sus grados, además de los valores comúnmente aceptados para la estimación ecocardiográfica de la PAPs.

Según los datos revisados por Kovacs et al., a diferencia de lo que ocurre en reposo, durante el ejercicio la PAPm sí parece ser dependiente de la edad, y también parece influida por la carga de ejercicio realizada. Así, para una carga ligera (~50 W) la PAPm fue de 18,2 ± 5,1 mmHg en sujetos sanos de <30 años, de 2,0 ± 4,7 mmHg en los

de 30-50 y de 29,4 ± 8,4 mmHg en los de ≥50 (tabla 2).

Aunque siempre se había considerado que en los individuos normales la PAP no se incrementaba sustancialmente ni siquiera con cargas altas, parece que el nivel de esfuerzo realizado también influye en los niveles de PAP alcanzados, ya que existe una relación lineal entre el gasto cardíaco (GC) y los niveles de PAP. Así se ha demostrado es que los deportistas entrenados, además de alcanzar mayores cargas de esfuerzo máximo, aumentar la PAP en mayor medida, para cada carga de esfuerzo creciente, que los controles sanos no entrenados, pudiendo alcanzar valores de PAPs de hasta 60 mmHg⁷. En el estudio de Bossone et al., la PAPs en el pico de esfuerzo fue de hasta

Tabla 2. Valores normales de la PAPm durante esfuerzo obtenidos con cateterismo derecho

| | Ejercicio ligero: ≈50 W FC: 100-110 lpm | Ejercicio submáximo: ≈100 W FC: 130-135 lpm | Ejercicio máximo: >150 W FC: 160-170 lpm |
|--------------|--|---|---|
| <50 años | PAPm <29 mmHg (19,4 ± 4,9 mmHg) 0% superan 30 mmHg en esfuerzo | PAPm ≤33 mmHg | 21% superan PAPm: 30 mmHg |
| ≥50 años | PAPm <45 mmHg (29,4 ± 8,4 mmHg) 50% superan 30 mmHg en esfuerzo† | PAPm ≤47 mmHg | No determinado, muestra escasa |
| Global sanos | PAPm <32 mmHg supino PAPm <30 mmHg bipedestación | PAPm <31 mmHg supino PAPm <35 mmHg bipedestación | PAPm <37 mmHg supino PAPm <35 mmHg bipedestación** |

*Asumiendo distribución normal, monomodal, el límite superior de la normalidad se calculó: media + 2 DE. †Con esfuerzo ligero en el grupo ≥50 años, la PAP media fue de 16,8 ± 6,5 mmHg frente a 10,9 ± 3,9 mmHg en los <50 años (p <0,01), lo que sugiere la presencia de disfunción diastólica. Kovacs G, et al. Eur Respir J. 2009; 34: 888-894. **Los sujetos ≥50 años en el nivel de máximo esfuerzo estaban infrarrepresentados, lo que podría infraestimar los valores obtenidos.

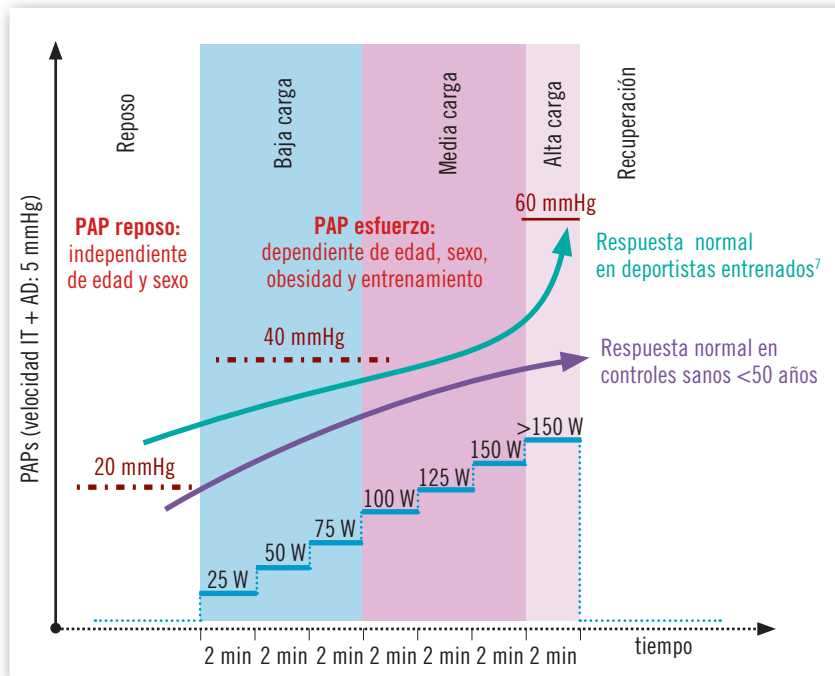


Figura 1. Respuestas normales de presión sistólica de la arteria pulmonar (PAPs) en el ecocardiograma de esfuerzo

50 mmHg como promedio, mientras que los voluntarios sanos no deportistas presentaban una PAPs <30 mmHg con una capacidad de esfuerzo menor. Este fenómeno parece deberse a la mayor capacidad de los sujetos entrenados para aumentar el GC en esfuerzo, sin que ello suela acompañarse de un aumento de la RVP, aunque en niveles de esfuerzo muy superiores (>200 W), habitualmente no alcanzados por controles normales, puede producirse una elevación de la presión de la aurícula izquierda.

Por tanto, para decidir un límite superior de la normalidad para el ecocardiograma de esfuerzo en la HAP es fundamental definir a qué grupo de edad se está aplicando la prueba y con qué nivel de carga (ligera, submáxima o máxima), así como determinar si entre los controles se están incluyendo o no deportistas entrenados (figura 1). En muchos de los estudios de ecocardiograma de estrés los valores de PAPs anormal se han definido para cargas bajas (aproximadamente 50 W y <100 W); los su-

jetos sanos no entrenados, con menos de 50 años y sin disfunción diastólica raramente alcanzaron valores de PAPs >40 mmHg, por lo que el valor más empleado para definir una respuesta anormal de la PAPs en esfuerzo es de 40 mmHg con baja carga.

Hipertensión pulmonar inducible con el esfuerzo: ¿existe la hipertensión pulmonar subclínica?

Algunos pacientes sintomáticos con parámetros hemodinámicos normales o limítrofes en reposo muestran respuestas de HAP con el esfuerzo. Se ha definido como hipertensión arterial pulmonar inducible con el esfuerzo (HAPIE), una situación que muestra valores de PAPm en reposo no diagnósticos de HAP (PAPm <25 mmHg) que alcanzan en esfuerzo una PAPm \geq 30 mmHg, con una RVP >1,0 W, sin hipertensión venosa pulmonar ni en reposo ni en esfuerzo (PCP en reposo <15 mmHg y en esfuerzo <20 mmHg). En algunas poblaciones de

riesgo la HAP subclínica podría ser más prevalente de lo que se piensa, aunque se necesitan más estudios de seguimiento para conocer cuál es su significado y pronóstico, así como si dará lugar a formas más leves o simplemente permite la identificación de una etapa más temprana de HAP. Algunos estudios recientes apoyan la idea de que, en pacientes con PAPm limítrofe (21-24 mmHg) y PCP normal en reposo, la HAPIE podría representar un estado fisiológico precoz de la HAP. Así, la HAPIE comparte algunos rasgos con la HAP, como la reducción en el consumo pico de oxígeno y la desaturación en esfuerzo de la mezcla venosa de oxígeno, acompañadas de un aumento de la PAPm y de la RVP, que se asocian a una disminución de la capacidad de esfuerzo⁸. Si se considera la HAP como un continuo, la HAPIE representaría hemodinámicamente un estado intermedio, entre el de los sujetos sanos y el de los enfermos. Para evaluar si una respuesta anormal de la PAP en esfuerzo es patológica o una mera variación dentro del rango de respuestas fisiológicas, Tolle et al. sugieren realizar una valoración integral en la que se incorporen parámetros en reposo y en esfuerzo de pruebas (invasivas y no invasivas) antes de concluir que un paciente presenta HAP precoz⁹.

Ecocardiograma de esfuerzo y diagnóstico de hipertensión pulmonar subclínica: ¿a quién y cómo?

La finalidad del EE debería ser intentar identificar, con un método más sensible que los estudios en reposo, a poblaciones en riesgo de desarrollar HAP en fases más precoces, cuando están asintomáticos o mínimamente sintomáticos, mediante pruebas hemodinámicas en reposo no diagnósticas. La hipótesis subya-

cente es que una identificación precoz permitiría iniciar el tratamiento en un momento más temprano de la evolución cuando los mecanismos patogénicos aún son dinámicos o reversibles, lo que supondría un aumento de las probabilidades de éxito. Dado que las pruebas de cribado se destinan a segmentos de población más amplios que las pruebas de confirmación diagnóstica de HAP, y que incluyen a sujetos que pueden no estar enfermos ni llegar a estarlo nunca, deben ser absolutamente no invasivas, poco molestas, con un riesgo nulo de complicaciones graves y con una elevada sensibilidad y especificidad. Debería ser obligatorio que toda respuesta anormal de la PAP durante el ecocardiograma de esfuerzo se confirmase mediante CCD. Muchos de los problemas que han generado incertidumbre para la definición de valores anormales de parámetros hemodinámicos durante las pruebas de esfuerzo en la HAP derivan de dos aspectos fundamentales: la selección de las poblaciones de estudio y de los sujetos incluidos como controles sanos, y la falta de estandarización de los protocolos tanto en los estudios invasivos como en los no invasivos.

Con los datos disponibles, las indicaciones potenciales para el empleo de esta técnica en la HAP se dirigen fundamentalmente a dos de los grandes grupos donde las guías de HAP recomiendan hacer un ecocardiograma de reposo anual por el riesgo de desarrollar HAP: familiares de pacientes con HAP idiopática o familiar y pacientes con síntomas indicativos de HAP que pertenecen a grupos de riesgo con pruebas en reposo no diagnósticas.

Los grupos de riesgo de HAP en los que se ha recabado más evidencia con ecocardiograma de esfuerzo son los siguientes:

- **Familiares de pacientes con hipertensión pulmonar familiar o idiopática.** Tras algunos estudios previos con muestras más pequeñas, en los que se realizaron CCD con muy buena concordancia con los datos ecocardiográficos¹⁰, un estudio multicéntrico que incluyó a 482 sujetos, de los que 191 eran controles sanos, no deportistas, y 291 familiares de pacientes con HAP familiar o idiopática, demostró que la medición de la PAPs mediante EE puede ayudar a identificar respuestas anormales de PAPs en familiares de pacientes con HAP idiopática o familiar¹¹. Las respuestas anormales de PAPs en el EE fueron más frecuentes entre los portadores de mutaciones de la proteína BMPR-2 asociadas a HAP. En todos los sujetos que participaron en el estudio, se habían excluido cuidadosamente situaciones que pueden asociarse a disfunción diastólica. Los autores analizaron también la distribución de los valores de velocidad máxima de la IT en reposo y durante el ejercicio con baja carga en controles y en familiares. La distribución de los valores en reposo se ajustaba bien a una distribución normal monomodal, pero en el caso del esfuerzo la distribución de valores no era monomodal, lo que sugiere que hasta un 10% de los controles sanos (jóvenes, con una media de edad de 32 ± 10 años) pueden tener respuestas anormales de hipertensión pulmonar, aunque en menor proporción que entre los familiares de HAP (edad: 37 ± 16), cuya distribución era también bimodal. Hay que disponer de información de seguimiento para saber si presentar una respuesta anormal de PAPs en esfuerzo implica riesgo de desarrollar HAP, durante cuánto tiempo y en qué proporción. Teniendo en cuenta esta distribución, se definió un punto de corte para valores anormales de IT de 3,06 m/seg equivalente a 43 mmHg de

PAPs, consistente con estudios previos que establecían un punto de corte en 40 mmHg, y que va a favor de ligeros aumentos en la PAP con el esfuerzo en sujetos sanos. Como señalan los autores, dicho punto de corte podría no ser adecuado en individuos mayores de 60 años, en deportistas o cuando se emplean cargas altas. No se conocen las causas ni las implicaciones clínicas que pueden tener unas respuestas anormales de PAPs en los sujetos sanos.

- **Esclerodermia y conectivopatías.** En la esclerodermia, dada la agresividad de la HAP una vez se vuelve sintomática, la identificación precoz de pacientes con riesgo de desarrollar HAP se está convirtiendo en una necesidad, sobre todo desde que se dispone de tratamientos específicos. Varios estudios han tratado de conocer la prevalencia de HAPIE en pacientes con esclerodermia y otras enfermedades autoinmunes. La mayoría de los estudios se han caracterizado por la ausencia de confirmación invasiva, así como por la utilización de protocolos y puntos de corte variables (desde una PAPs anormal >35 mmHg con PAD fija de 10 mmHg hasta una PAPs anormal >55 mmHg con PAD fija de 5 mmHg); la prevalencia de respuestas anormales de PAPs en pico de esfuerzo oscilaba entre el 19 y el 59%, según la definición de respuesta anormal, la población incluida y el protocolo empleado. Una prevalencia excesiva de respuestas anormales en esfuerzo permite especular con la posibilidad de que existan muchos falsos positivos, especialmente si se trata de pacientes poco sintomáticos, y una proporción no despreciable de pacientes con disfunción diastólica, sobre todo en poblaciones de >50 años de edad. Esta sospecha parece haberse confirmado en un estudio reciente llevado a cabo en pacientes con diversas co-

nectivopatías (edad: 54 ± 11 años) para definir HAPIE mediante EE empleando un punto de corte de PAPs >40 mmHg, y en el que se propuso CCD con ejercicio cuando presentaban una respuesta anormal en esfuerzo¹². De los cateterismos realizados en los que se confirmaba respuesta anormal de PAPs en esfuerzo, 8/21 tuvieron PCP >20 mmHg, es decir, disfunción diastólica que no se había detectado a partir de los criterios clínicos, ecocardiográficos, ni hemodinámicos en reposo. Este estudio confirmaba un grado de concordancia satisfactorio en la medición de la PAPs entre el ecocardiograma y el CCD tanto basal como en los diferentes niveles de esfuerzo. No es un problema de medición de la PAPs en el EE lo que dificulta interpretar los resultados de esos estudios, sino saber a quién y cómo se aplica, y olvidar que, antes de tomar cualquier decisión, sigue siendo imprescindible la confirmación invasiva en esfuerzo de los sujetos que presentan una respuesta anormal.

Protocolos de estrés

Un protocolo de estrés para la HAP debe intentar identificar respuestas anormales de la circulación pulmonar y reflejar cambios fisiológicos equiparables a los observados con las actividades cotidianas de los pacientes. Los protocolos más extendidos, por ser más fisiológicos y aproximarse más a las actividades cotidianas, son los de esfuerzo. Es importante insistir en que el EE con tiempos medios de estudio de 40 minutos por paciente es muy dependiente del nivel de entrenamiento de los operadores. El esfuerzo en cinta sin fin se acerca más a las condiciones reales que producen disnea, aunque tiene dos inconvenientes principales: la dificultad para implementarlo durante el cateterismo simultáneo y que la obtención de imágenes ecocardiográficas de calidad es más difícil, restringien-

dose a menudo la adquisición al pospico de esfuerzo inmediato tras haber tumbado al paciente. La cicloergometría puede realizarse en decúbito o semidecúbito; eso facilita la adquisición continua de imágenes ecocardiográficas durante el esfuerzo, lo que permite detectar cambios dinámicos además de ser también factibles en la mesa de hemodinámica. Los valores de PAPs obtenidos en el cicloergómetro en distintas posiciones no muestran diferencias significativas respecto a los obtenidos con *treadmill*. La mayoría de los estudios de esfuerzo en la HAP se han decantado por este método, y es donde se ha estandarizado más la metodología en los distintos estudios multicéntricos.

En las pruebas de esfuerzo realizadas a sujetos con HAP las cargas se incrementan de forma progresiva (20-25 W cada 2-3 minutos) y en general se interrumpen cuando aparecen síntomas: disnea limitante, agotamiento muscular, dolor torácico... Deben realizarse con monitorización ecocardiográfica continua. Se considera adecuado alcanzar un nivel de esfuerzo de al menos el 80% de la frecuencia cardiaca (FC) máxima prevista para la edad. De acuerdo con la propuesta de Kovacs et al., la carga máxima alcanzada y la FC que facilita la comparabilidad con estudios invasivos clásicos se considera esfuerzo ligero, submáximo y máximo cuando se alcanzan FC de al menos: 100, 130 y 160 lpm/min, respectivamente, y cargas de unos 50, 100 W y >150 W. A fin de poder realizar comparaciones entre estudios y dado que el nivel de corte para el umbral de HAP anormal más difundido es 40 mmHg con cargas bajas (generalmente de 50 W), sería recomendable que este valor se registrara siempre, con independencia de que se registren otros puntos de la prueba. Debe registrarse la máxima capacidad de esfuerzo hasta síntomas limitantes, así como la PAPs en ese momento, ya que se ha descrito que a menudo los tratamientos me-

joran la capacidad de esfuerzo máximo y los parámetros hemodinámicos en esfuerzo pero no en reposo¹³. No obstante, debido a la variabilidad del incremento de la PAPs a partir de cargas submáximas, el resultado debe interpretarse con cautela, siendo necesarios más estudios en las cargas más altas para decidir si hay que modificar el límite superior de la normalidad en la PAPs pico de esfuerzo. La saturación de oxígeno capilar por pulsioximetría es de utilidad para identificar posibles desaturaciones en esfuerzo. Debe tomarse la presión arterial sistémica en cada estadio; se ha demostrado que la caída de la sistólica ≤ 120 mmHg (lo que se correlaciona con la aparición de disfunción ventricular) y un consumo de oxígeno en el pico de esfuerzo $\leq 10,4$ mL/kg/min (cuando la prueba de esfuerzo se realiza con medición del consumo de oxígeno) son dos de los factores pronóstico más importantes en pacientes con HAP.

Aunque actualmente el EE en la HAP está más orientado al estudio de la reserva vascular mediante la evaluación de los cambios en esfuerzo de la PAPs y la capacidad de esfuerzo, la valoración de la disfunción subclínica del ventrículo derecho y su reserva contráctil es un área de enorme interés clínico, debido a las importantes implicaciones pronóstico independientes de los valores de la PAP. Aunque el ecocardiograma ha proporcionado varios parámetros de función sistólica del ventrículo derecho cuyo valor diagnóstico ha sido validado en reposo, se dispone de poca información sobre los cambios en esfuerzo en sujetos con HAP, por lo que se necesitan más estudios antes de poder implementarlos en la práctica clínica.

Limitaciones del ecocardiograma de esfuerzo para el estudio de la hipertensión pulmonar

- **Definición de HAP según la PAPs.**
Una de las limitaciones atribuidas

a la ecocardiografía Doppler en la estimación de la presión pulmonar es que en lugar de la PAPm se estima la PAPs, obtenible habitualmente en más del 85% de los pacientes y con un grado de concordancia muy adecuado para el uso clínico cuando operadores entrenados realizan mediciones simultáneas con el CCD. La variabilidad observada en distintos estudios para la medición de la PAPs se sitúa en el 4-5% en reposo y el 5-7,5% en esfuerzo. El ecocardiograma también permite estimar la PAPm con un grado de concordancia muy satisfactorio con el valor medido en el CCD¹⁴.

- **Estimación de la presión media de la aurícula derecha (PAD).** Asumir un valor fijo induce a errores sistemáticos en la estimación de la PAPs, ya que este valor se suma al gradiente de presión entre el ventrículo derecho y la aurícula derecha. En el pasado, lo habitual en los estudios en reposo y en muchos de los estudios realizados en esfuerzo era asumir una PAD fija de 10 mmHg, un valor que aunque quizá se aproxime al de poblaciones con HAP manifiesta, resulta excesivo en el caso de pacientes asintomáticos o poblaciones en riesgo, que a menudo presentan presiones normales, cuyo valor medio más frecuente mediante CCD en reposo se sitúa en torno a los 5 mmHg. Sin embargo, en esfuerzo la PAD puede alcanzar valores superiores a los 10 mmHg, sobre todo en sujetos con respuestas anormales de la PAP. Metodológicamente, en el ecocardiograma lo más correcto sigue siendo valorar las presiones medias de la aurícula derecha a través de la dilatación de la vena cava inferior y su colapso inspiratorio, estimando el valor de la PAD media en 5 mmHg sólo si la vena cava inferior no está dilatada y colapsa adecuadamente con la inspiración.

Prevenir el diagnóstico de falsos positivos de hipertensión pulmonar durante el ecocardiograma de esfuerzo

Dadas las implicaciones clínicas, de pronóstico y de salud pública (al definir casos incidentes en los registros de HAP, al seleccionar a candidatos a terapias costosas y con efectos secundarios...), es fundamental identificar a los individuos a los que no se debe realizar un estudio de cribado con EE por alta probabilidad de generar un falso positivo. Según la información disponible en la actualidad, no serían candidatos a un cribado de HAP con esfuerzo los siguientes individuos:

- **Sujetos de más de 50 años de edad.** Aunque en parte podría explicarse por la mayor prevalencia de disfunción diastólica, se desconoce la causa exacta del elevado porcentaje de respuestas de HAP en esfuerzo en este grupo de edad. De momento, parece desaconsejable su inclusión entre los grupos que someter a cribado. Afortunadamente, muchos de los grupos candidatos a un cribado para la detección precoz de HAP (enfermedades del tejido conectivo y formas familiares e idiopáticas de HAP) tienen una edad media inferior a los 50 años.
- **Deportistas.** Cuando en un estudio se emplean controles sanos, los deportistas entrenados no son los candidatos más adecuados. Cuando se valora la respuesta de PAP en esfuerzo de un deportista sano, es esencial medir simultáneamente el GC en cada punto de medida de la PAP para establecer la relación presión-flujo, que en condiciones normales será lineal, y que explicaría un aumento fisiológico marcado de PAP si es a expensas de un cambio proporcional en el GC. Uno de los inconvenientes es que la medición Doppler del GC depende del operador y tiene una variabilidad excesiva (a menudo superior al 10%).

- **Disfunción diastólica.** Las dos causas más comunes de disnea de esfuerzo son la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo y la HAP. Las respuestas anormales de PAP en pacientes con disfunción diastólica son muy frecuentes, y aunque su detección parece tener importantes connotaciones pronóstico y terapéuticas, la finalidad del EE en esos casos sería diferente; no debe confundirse a estos pacientes con los que tienen HAP de causa no izquierda, ya que ello puede inducir a serios errores en el tratamiento. Previamente al estudio de esfuerzo para el cribado de HAP, hay que haber descartado razonablemente en general toda patología del lado izquierdo del corazón capaz de producir una elevación de las presiones de llenado, incluida la disfunción diastólica. Además, si durante el EE se documentan hallazgos o variaciones que sugieren una hipertensión venosa pulmonar, como signos ecocardiográficos de disfunción diastólica del ventrículo izquierdo con el esfuerzo, o si existen posibles desencadenantes como respuestas de hipertensión arterial (HTA) sistémica, la interpretación de una respuesta de hipertensión pulmonar debería hacerse con cautela, y no sacar otras conclusiones salvo la conveniencia de descartar una hipertensión venosa pulmonar mediante cateterismo. Aunque la relación entre E/e' y la PCP ha sido suficientemente validada para el ecocardiograma en reposo y aporta valiosa información pronóstico, aún se necesitan estudios prospectivos sobre esta relación en pacientes sometidos a protocolos de esfuerzo¹⁵.

¿Qué hacer con un ecocardiograma de esfuerzo correctamente indicado para hipertensión pulmonar con resultado anormal?

Como cualquier prueba diagnóstica, su rendimiento diagnóstico dependerá

del umbral de corte y la probabilidad *a priori* (prevalencia en poblaciones seleccionadas) de una enfermedad, la HAP cuyo diagnóstico tiene implicaciones pronóstico y terapéuticas importantes. La primera prueba que debe efectuarse para el cribado de individuos asintomáticos ha de ser la menos molesta y de menor riesgo, y su interpretación debe realizarse con enorme cautela, para evitar tomar decisiones sobre tratamiento y pronóstico en un sujeto falso positivo; lo más correcto sería realizar un CCD con una valoración de esfuerzo y, sólo ante hallazgos concluyentes, diagnosticar una HAP inducible y valorar el inicio de terapia según el grupo de riesgo. En cuanto a los individuos con EE negativo pertenecientes a grupos de riesgo, no se dispone de ninguna evidencia respecto a si el EE debería repetirse.

Conclusiones

La realización de estudios de esfuerzo como práctica de estudio diagnóstico en la HAP no está avalada por las guías. Los resultados de algunos estudios multicéntricos recientes realizados con metodología estandarizada hacen pensar que, en poblaciones correctamente seleccionadas, el EE podría ser útil para identificar la presencia de respuestas anormales de la PAP cuyo significado clínico y pronóstico no se conoce todavía, pero que son más frecuentes en algunas poblaciones con predisposición genética para desarrollar algunas formas idiopáticas y familiares de HAP. Aún queda por establecer si el EE en patologías como la esclerodermia con alto riesgo de desarrollar HAP contribuirá a identificar a pacientes en fases más tempranas, cuando las alteraciones vasculares aún son reversibles y podrían benefi-

ciarse de un tratamiento precoz. Al emplearse como una herramienta de cribado, para evitar diagnósticos falsos positivos de HAP las respuestas anormales de la PAP en esfuerzo deberían confirmarse mediante CCD, de la misma manera que se hace con las estimaciones de la PAP mediante ecocardiografía de reposo. Por otro lado, la incorporación del ecocardiograma de estrés al arsenal diagnóstico en la valoración integral cardiopulmonar de la HAP podría aportar, en un futuro próximo, información importante sobre el grado de afectación cardiaca y la reserva contráctil del ventrículo derecho. Aunque se ha avanzado mucho en los últimos años, sigue quedando mucho por recorrer antes de implantar de forma generalizada el ecocardiograma de esfuerzo para el diagnóstico cotidiano de la HAP.

Bibliografía

1. Champion HC, Michelakis ED, Hassoun PM. Comprehensive invasive and noninvasive approach to the right ventricle-pulmonary circulation unit: state of the art and clinical and research implications. *Circulation*. 2009;120:992-1007.
2. Kovacs G, Berghold A, Scheidel S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J*. 2009;34:888-94.
3. Londsorfer-Wolf E, Richard R, Doutreleau S. Pulmonary hemodynamics during strenuous intermittent exercise in healthy subjects. *Med Sci Sports Exerc*. 2003;35:1866-74.
4. Rabinovitch M. Molecular pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. *J Clin Invest*. 2008;118:2372-9.
5. Holverda S, Gan CT-J, Marcus JT, Postmus PE, Boonstra A, Vonk-Noordegraaf A. Impaired stroke volume response to exercise in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:1732-33.
6. Sun X-G, Hansen JE, Oudiz RJ, Wasserman K. Exercise pathophysiology in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation*. 2001;104:429-35.
7. Bossone E, Rubenfire M, Bach DS, Ricciardi M, Armstrong WF. Range of tricuspid regurgitation velocity at rest and during exercise in normal adult men: implications for the diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:1662-6.
8. Schwaiblmair M, Faul C, von Scheidt W, Berghaus TM. Detection of exercise-induced pulmonary arterial hypertension by cardiopulmonary exercise testing. *Clin. Cardiol*. 2012 (en prensa).
9. Tolle JJ, Waxman AB, Van Horn TL, Pappagianopoulos PP, Systrom DM. Exercise-induced pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2008;118:2183-9.
10. Grünig E, Janssen B, Mereles D, Barth U, Borst MM, Vogt IR, et al. Abnormal pulmonary artery pressure response in asymptomatic carriers of primary pulmonary hypertension gene. *Circulation*. 2000;102:1145-50.
11. Grunig E, Weissmann, Ehlken N, Fijalkowska A, Fischer C, Fourme T, et al. Stress Doppler echocardiography in relatives of patients with idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension: results of a multicenter European analysis of pulmonary artery pressure response to exercise and hypoxia. *Circulation*. 2009;119:1747-57.
12. Kovacs G, Maier R, Aberer E, Brodmann M, Scheidl S, Hesse C, et al. Assessment of pulmonary arterial pressure during exercise in collagen vascular disease: echocardiography vs. right-sided heart catheterization. *Chest*. 2010;138(2):270-8.
13. Provencher S, Hervé P, Sitbon O, Humbert M, Simmoneau G, Chemla D. Changes in exercise hemodynamics during treatment in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2008;32:393-8.
14. Chemla D, Castelain V, Humbert M, Hébert JL, Simmoneau G, Lecarpentier Y, et al. New formula for predicting mean pulmonary systolic pressure using systolic pulmonary artery pressure. *Chest*. 2004;126:1313-7.
15. Shim CY, Kim SA, Choi D, Yang WI, Kim JM, Moon SH, et al. Clinical outcomes of exercise-induced pulmonary hypertension in subjects with preserved left ventricular ejection fraction: implication of an increase in left ventricular filling pressure during exercise. *Heart*. 2011;97:1417-24.

Mode of death in patients with pulmonary arterial hypertension

Formas de muerte en la hipertensión arterial pulmonar

C. Dario Vizza, B. Pezzuto, R. Badagliacca, R. Poscia, M. Mezzapesa, M. Nocioni, F. Fedele

Department of Cardiovascular and Respiratory Diseases. Sapienza University of Rome. Rome (Italy)

Introduction

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a rare, progressive disease with a poor long-term prognosis, characterized by an increase in pulmonary vascular resistance due to vasoconstriction and remodeling, leading to increased pulmonary artery pressure and right heart failure.¹

PAH can be idiopathic, familial, or associated with a number of conditions or diseases, such as connective tissue disease, congenital heart disease, portal hypertension, HIV infection, and exposure to toxins and drugs, including appetite suppressants.²

Prognosis is poor in patients with PAH, and is similar to that of many advanced cancers.

Information relative to the natural history of PAH is derived from a national registry conducted in the United States in the early 1980s, where 187 patients with primary pulmonary hypertension (PH) were described and followed for up to 5 years. According to the results of this prospective registry, published in 1991,³ the estimated median survival of patients with primary PAH was 2.8 years after diagnosis. Mortality was most closely associated with right ventricular hemodynamic function; this study made possible the estimation of survival using three variables (mean pulmonary artery pressure, mean right

atrial pressure, and cardiac index). Thus, estimated single-year survival rates were 68%, 48%, and 34% at 1, 3 and 5 years, respectively.

Significant advances have occurred in the last 15 years, with the availability of specific PAH treatments (prostanoids, endothelin receptor antagonists, and type 5 phosphodiesterase inhibitors).

The use of these drugs has caused an improvement in mortality compared to the National Institute of Health (NIH) registry³ as documented by two large registries. A national prospective registry, collecting data on 674 PAH patients from 17 French university hospitals, showed that the 1-year survival exceeds 88%.⁴ This result compares favorably with the 71.8% estimated 1-year survival calculated with the NIH equation.³ The US Registry to Evaluate Early and Long-Term PAH Disease Management (REVEAL), collecting data from 2,716 consecutive patients, showed a 1-year survival of 91%.⁵

Background

Despite the large amount of data collected in these registries, we do not have complete data on the modality of death in patients with PAH.

Currently, refractory right ventricular failure is considered the most com-

mon mode of death in these patients and the results of large registries confirm this hypothesis, but it is a common clinical experience that PAH patients died suddenly or following an acute illness.^{3,6}

In the area of chronic heart failure (mainly due to left heart diseases), this issue has been addressed for the first time in the late 90s, when Narang et al.⁷ developed a framework for the classification of the mode of death in which clear separation of the activity and place at the time of death, cause of death, mode of death, and events prior to death was made (ACME: Activity, Cause, Mode and Event). They evaluated 27 studies on chronic heart failure that reported at least 50 deaths among patients, including an overall population of 10,137 patients, while the total number of deaths was 3,909, giving an overall mortality of 38.6%. The results of this meta-analysis found that circulatory failure was the most frequently reported mode of death, accounting for up to 42% of all deaths, while sudden death accounted for 32% of deaths.

Mode of death in PAH

Mode of death in patients with PAH has not been yet addressed systematically, and in literature there are only data about outcomes after cardiopulmonary resuscitation.⁸ An international survey in Europe and in the United States, col-

Address for correspondence:

Prof. Carmine Dario Vizza. Department of Cardiovascular and Respiratory Diseases. Sapienza University of Rome. Viale del Policlinico 155. 00161 Rome-Italy. E-mail: dario.vizza@uniroma1.it

Table 1. Comparison among the four groups: alive, dead for right heart failure (RHF), sudden death (SD), extra cardiac causes (ExC)

| | Alive | †RHF | †SD | †ExC | P (anova) |
|----------------------------|-------------|------------|------------|-------------|-----------|
| | n= 131 | n= 43 | n= 9 | n= 19 | |
| Age (years) | 53 ± 15 | 56 ± 18 | 53 ± 10 | 54 ± 19 | ns |
| Height (cm) | 162 ± 8 | 159 ± 8 | 163 ± 9 | 167 ± 10 | 0.01 |
| Weight (kg) | 67 ± 14 | 61 ± 15 | 65 ± 13 | 61 ± 13 | ns |
| BSA (m ²) | 1.7 ± 0.2 | 1.6 ± 0.2 | 1.7 ± 0.2 | 1.7 ± 0.2 | 0.03 |
| BMI (kg/m ²) | 25 ± 5 | 24 ± 5 | 24 ± 5 | 21 ± 4 | 0.03 |
| NYHA | 2.4 ± 0.7 | 3.0 ± 0.6 | 2.7 ± 0.5 | 2.8 ± 0.6 | ns |
| 6MWT (m) | 379 ± 112 | 296 ± 107 | 393 ± 84 | 362 ± 114 | 0.001 |
| RAP (mmHg) | 8 ± 5 | 9 ± 6 | 10 ± 5 | 7 ± 3 | ns |
| mPAP (mmHg) | 51 ± 16 | 51 ± 14 | 52 ± 15 | 52 ± 15 | ns |
| PCWP (mmHg) | 10.7 ± 3.5 | 10.0 ± 3.7 | 9.7 ± 4.7 | 10.5 ± 3.4 | ns |
| CI (L/min/m ²) | 2.4 ± 0.8 | 2.0 ± 0.7 | 2.2 ± 0.7 | 2.3 ± 0.8 | 0.05 |
| PVR (mmHg/L/min) | 11.7 ± 7.4 | 14.1 ± 7.2 | 13.0 ± 9.1 | 14.2 ± 11.9 | ns |
| FU (days) | 1,065 ± 970 | 609 ± 669 | 533 ± 508 | 433 ± 448 | ns |

BSA: body surface area; BMI: body mass index; NYHA: New York Heart Association; 6MWT: 6-minute walk test; RAP: right atrial pressure; mPAP: mean pulmonary artery pressure; PCWP: pulmonary capillary wedge pressure; CI: cardiac index; PVR: pulmonary vascular resistance; FU: follow-up.

lecting data from large pulmonary hypertension centers which had expertise to obtain data on the frequency and outcome of cardiopulmonary resuscitation in patients with severe PAH, confirmed that the most common cause of death in PH patients was progressive right heart failure (49%); other common causes were respiratory failure (18%), and sudden death (17%). Rare causes of death included vasovagal reactions, hemoptysis, septic complications, gastrointestinal bleeding episodes, and seizures. In 11 cases (8%), cardiorespiratory arrest was associated with catheter interventions (including two patients who died within 24 h after atrial septostomy). Four additional deaths were related to infectious complications of central venous catheters used for administration of continuous intravenous prostacyclin therapy. Interestingly, in 54% of patients, cardiorespiratory arrest was associated with a significant inter-current illness, often minor abnormalities (simple respiratory tract infections in most of cases, or gastrointestinal infections), which highlights that patients with PH are very

“fragile” with little or no compensatory reserve.

Preliminary data collected in our Center⁹ (table 1) confirm the results of registries and previous studies.³⁻⁶ We conducted a retrospective analysis of 202 consecutive patients with PAH. According to the ACME classification,⁷ mode of death was classified due as right heart failure (RHF), sudden death (SD) and triggered by extra cardiac causes (ExC). RHF was defined as worsening heart failure characterized by increased symptoms and medications usually in the week preceding death; SD included instantaneous deaths or deaths occurred within 1 h of the onset of new symptom without clinical worsening before the exitus; ExC comprised death triggered by any event (accidental prostanoid therapy suspension, cancer, bleeding, respiratory tract infections, ectopic pregnancy, intestinal obstruction, peritonitis, bone fractures).

After a mean follow-up of 885 ± 890 days, we observed 71 deaths (35%).

The actuarial survival rate of entire population was 80%, 71%, 60% and 58% at 1, 2, 3 and 4 years, respectively. The most frequent cause of death was RHF (43 patients, 60%), SD was observed in 9 patients (13%) and 19 patients died of extra cardiac causes (27%). The mean survival time had a trend towards longer survival in RHF group compared to the others. As expected, patients who died of RHF had a higher New York Heart Association (NYHA) class and a more severe impairment of effort tolerance and cardiac index compared to the other group.

Interestingly, patients who died for SD or ExC had a similar clinical and hemodynamic profile of patients who survived, and ExC patients had a lower body mass index (BMI).

Conclusion

The mode of death in PAH is not exclusively due to refractory right ventricular failure, as SD and ExC could account for about 40% of the overall

deaths. The findings that these latter groups have a hemodynamic profile similar to the patients alive is intriguing and it should be confirmed in a larger population. Further prospective multicenter study is needed in order to better define the modality of death in PAH, and analyse specific risk factors for sudden death (heart rate variability, QT dispersion) and ExC (nutritional status). Such a study could have significant clinical relevance as it could be the basis for new therapeutic approach in order to reduce the mortality in PAH through an anti-arrhythmic strategy or the prevention of the factors precipitating ExC and a better management of nutritional status.

References

1. Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 1997;336:111-7.
2. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J.* 2009;30:2493-537.
3. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med.* 1991;115:343-9.
4. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:1023-30.
5. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation.* 2010;122:164-72.
6. Okada O, Tanabe N, Yasuda J, et al. Prediction of life expectancy in patients with primary pulmonary hypertension. A retrospective nationwide survey from 1980-1990. *Intern Med.* 1999;38:12-6.
7. Narang R, Cleland JG, Erhardt L, et al. Mode of death in chronic heart failure. A request and proposition for more accurate classification. *Eur Heart J.* 1996;17:1390-403.
8. Hoeper MM, Galiè N, Murali S, et al. Outcome after cardiopulmonary resuscitation in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:341-4.
9. Poscia R, Vizza CD, Badagliacca R, et al. Valutazione delle modalità di decesso in pazienti con ipertensione polmonare severa. *Giornale Italiano di Cardiologia.* 2010;11(supl. 1 al n.º 12):202.

Must prostacyclin be first-line treatment in PAH?

¿Debe ser el tratamiento con prostaciclina la primera línea de tratamiento en la HAP?

I.M. Lang

Medical University of Vienna. Vienna (Austria)

Introduction

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is defined by an elevation in pulmonary arterial pressure and pulmonary vascular resistance (PVR), in the presence of normal left ventricular filling pressures. PAH is a severe condition and occurs in the context of a variety of diseases and syndromes. Disease hallmarks are vasoconstriction and vascular remodeling within small-caliper pul-

monary arteries, and a commonly late diagnosis in advanced disease states.¹ Currently approved PH-targeted drugs are primarily vasodilators and fall into three classes: prostanoids, endothelin-receptor antagonists, and phosphodiesterase type-5 inhibitors. These treatments improve symptoms, quality of life, exercise capacity, hemodynamics, and outcomes.^{2,3} However, the disease still carries annual mortality rates of 10-

15%.⁴ PAH-targeted treatments confer benefits that are particularly visible in treatment-naïve stable patients. In unstable patients the benefits of modern optimal medical therapies (i.e., diuretics, low-dose calcium antagonists, glycosides, amiodarone and anticoagulation) add to the benefits of pulmonary vasodilation and result in even more dramatic improvements. However, all modern treatment trials have ex-

Address for correspondence:

Irene M. Lang. Medical University of Vienna. Währinger Gürtel 18-20. 1090 Vienna-Austria. E-mail: irene.lang@meduniwien.ac.at

cluded clinically unstable patients from enrollment. Combination therapy with agents targeting different mechanisms of action is currently under evaluation to counteract the multiple pathophysiologic processes present in PAH. Although such an approach sounds intuitively correct, and has been demonstrated to be effective in systemic arterial hypertension,⁵ it has not been settled, as the majority of combination treatments, particularly those without a prostacyclin arm, are ineffective. A main open question in PAH treatment is whether an upfront invasive treatment with a parenteral prostacyclin (“hit-hard-and-early”) or a goal-oriented approach utilizing oral and inhaled treatment combinations first and parenteral prostanoids as a last resort,⁶ is better.

Relative efficacy of PAH-targeted treatments

Head-to-head comparisons of PAH-targeted drugs are scarce.⁷ Regarding the important question matching parenteral prostacyclins against tablet(s) combinations, there exists no trial evidence at all. A meta-analysis of twenty-four articles with 3,758 patients receiving PAH-targeted treatments⁸ found a significant mortality benefit with prostanoid treatment (RR 0.49, CI 0.29 to 0.82), comparing intravenous agents to control (RR 0.30, CI 0.14 to 0.63). A mortality benefit was not observed for ERAs (RR 0.58, CI 0.21 to 1.60) or PDE5 inhibitors (RR 0.30, CI 0.08 to 1.08). Several articles have described a decline of efficacy of oral treatments after a period of 1-2 years.⁹⁻¹¹ Furthermore, subcutaneous or intravenous prostanoids have been shown to rescue patients who are failing on oral treatments,¹² illustrating that even in patients who deteriorate, prostacyclins are potent drugs partially restoring functional capacity. In

agreement with these observations is that when intravenous treatments are interrupted, rapid clinical deterioration ensues,¹³ which may be life-threatening. However, despite all this evidence, current registries suggests that in all-comers, prostacyclins are drastically underused in advanced disease stages.¹⁴⁻¹⁶

Evidence supporting the effects of upfront parenteral prostacyclin treatments

Originally, parenteral prostacyclins were given “first-line”, because no other treatment options existed.^{17,18} Survival under these treatments was similar in different centers, and was barely above 60% at 3 years. In the more recent era, registry data illustrate improved survival compared with the aforementioned data when first-line epoprostenol was combined with one oral drug,¹⁹ or with two oral medications (personal communication O. Sitbon).

Over two thirds of newly diagnosed PH patients still present in late World Health Organization functional classes (WHO-FC) III and IV.¹ According to our current understanding of disease pathology, the majority of pulmonary vessels are dysfunctional or occluded at this time. Current evidence-based guidelines do not specify first-line treatments. We at the Medical University of Vienna, Austria, have pursued an aggressive treatment strategy when patients first presented in WHO class II, with a CI <2.2 L/min/m², and/or a right atrial mean pressure of ≥10 mmHg. Subcutaneous treprostinil was initiated and up-titrated according to physician’s discretion, patient’s clinical symptoms and side effects. We have treated 134 patients between 1999 and May 2012. Sixteen patients (12%) stopped treatment prematurely because of drug side effects, 13 pa-

tients (9.7%) underwent double lung transplantation, and 54 patients (40.3%) died of any cause (46 on treatment, 8 after early drug discontinuation). At one, five and nine years, overall survival rates were 84, 53 and 33%. In patients who were able to tolerate treatment beyond six months, survival rates were 57% at nine years. First-line treatment of severe pre-capillary pulmonary hypertension with subcutaneous treprostinil was safe and efficacious over many years (table 1), and improved functional status, exercise capacity, hemodynamics and survival in patients with PAH and chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). It is essential to up-titrate against a high attrition rate, and a 12% drug intolerance rate within the first six months, providing high quality supportive care to the patient. Sustained dose increases are beneficial and patients who are on treatment beyond the third year have an excellent prognosis. Previous data have suggested that an effective dose of sc treprostinil appears to be around 40 ng/kg/min. However, our data that were based on an un-prespecified dose titration regimen indicate that the higher the dose that is required to maintain a stable condition, the worse is prognosis. Theoretically, an adverse long-term effect of prostacyclins cannot be completely refuted at this stage, however, the likelihood of this association appears low as cardiac outputs have remained strikingly constant over years (table 1).

Conclusions and outlook

Whether parenteral prostacyclins are mandatory components of first-line treatments of PAH remains unproven. Trials demonstrating the effect of first-line parenteral prostacyclins against non-prostacyclin treatment strategies on a morbidity/mortality endpoint are and will be lacking. However long-term registry data in-

Table 1. Effects of sc treprostinil on exercise capacity, WHO-FC and hemodynamics

| Variables | One-year FUP – TE | n | Three-year FUP – TE | n | Five-year FUP – TE | n |
|-----------|---------------------|-----|---------------------|----|---------------------|----|
| 6MWD | +64 (+81; +46)** | 120 | +100 (+120; +81)** | 61 | +110 (+141; +80)** | 31 |
| BDS | -2 (-1.5; -3)** | 120 | -3 (0; -5)** | 61 | -5 (0-1.2; -6.2)* | 31 |
| WHO-FC | -0.7 (-0.6; -0.8)** | 120 | -0.7 (-0.6; -0.8)** | 61 | -0.8 (-0.5; -1.1)** | 31 |
| mRAP | -0.7 (+0.6; -2) | 79 | -1.8 (0.8; -4.5) | 20 | -0.8 (+2.3; -4.0) | 13 |
| mPAP | -4 (-1.4; -6.0)* | 79 | -8.6 (-1.7; -15.4)* | 20 | -8 (-3.7; -11.9)** | 13 |
| CI | +0.4 (+0.6; +0.3)** | 79 | +0.55 (+0.9; +0.2)* | 20 | +0.47 (+0.8; +0.1)* | 13 |
| PVR | -178 (-81; -275)** | 79 | -296 (-93; -501)* | 20 | -315 (+15; -616)* | 13 |

[†]p <0.1. *p <0.05. **p <0.001. Effects of subcutaneous (sc) treprostinil at one-, three- and five-years compared with the respective baseline, after at least six months on treatment with sc treprostinil. The data illustrate the median treatment effect. FUP: follow-up; TE: treatment effect; 6MWD: six minute walking distance; BDS: Borg Dyspnea Score; WHO-FC: World Health Organization functional class; mRAP: mean right atrial pressure; mPAP: mean pulmonary artery pressure; CI: cardiac index; PVR: pulmonary vascular resistance.

dicate that contemporary survival of 57% at nine years under a treatment with first-line subcutaneous prostacyclin is an achievable result if regular dose increases are feasible. These data update existing registry evidence of poor long-term survival on parenteral prostacyclins.¹⁸ Ongoing trials with the oral direct prostacyclin receptor agonist Selexipag (NCT01106014. www.clinicaltrials.gov) and similarly designed future trials with oral/inhaled treprostinil-diethanolamine will demonstrate whether oral/inhaled prostacyclins will be mandatory components of first-line treatment regimens. It is conceivable that in the future, when PAH diagnostics will have been significantly improved and early diagnosis becomes a reality, treatment algorithms may switch back to less aggressive medications. These medications, under circumstances of less advanced pulmonary vascular disease, may then yield better results than those at present.

References

- Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation*. 2010;122:156-63.
- Galie N, Manes A, Negro L, Palazzini M, Bacchi-Reggiani ML, Branzi A. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2009;30:394-403.
- Thenappan T, Shah SJ, Rich S, Tian L, Archer SL, Gomberg-Maitland M. Survival in pulmonary arterial hypertension: a re-appraisal of the NIH risk stratification equation. *Eur Respir J*. 2010;35:1079-87.
- Lang IM, Benza R. Pulmonary hypertension: chapters of innovation and tribulation. *Eur Heart J*. 2012;33:961-8.
- Mahmud A, Feely J. Low-dose quadruple antihypertensive combination: more efficacious than individual agents--a preliminary report. *Hypertension*. 2007;49:272-5.
- Hoeper MM, Markevych I, Spiekerkoetter E, Welte T, Niedermeyer J. Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2005;26:858-63.
- Wilkins MR, Paul GA, Strange JW, et al. Sildenafil versus Endothelin Receptor Antagonist for Pulmonary Hypertension (SERAPH) study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:1292-7.
- Ryerson CJ, Nayar S, Swiston JR, Sin DD. Pharmacotherapy in pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res*. 2010;11:12.
- Gatzoulis MA, Beghetti M, Galie N, et al. Longer-term bosentan therapy improves functional capacity in Eisenmenger syndrome: results of the BREATHE-5 open-label extension study. *Int J Cardiol*. 2008;127:27-32.
- Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2005;353:2148-57.
- Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2002;346:896-903.
- Jacobs W, Boonstra A, Marcus JT, Postmus PE, Vonk-Noordegraaf A. Addition of prostanooids in pulmonary hypertension deteriorating on oral therapy. *J Heart Lung Transplant*. 2009;28:280-4.
- Rubinfeld M, McLaughlin VV, Allen RP, et al. Transition from IV epoprostenol to subcutaneous treprostinil in pulmonary arterial hypertension: a controlled trial. *Chest*. 2007;132:757-63.
- Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG, et al. Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry. *Chest*. 2010;137:376-87.
- Ling Y, Johnson M, Peacock A. Disease targeted therapies and effect on survival in idiopathic, heritable and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension (PAH). *Thorax*. 2010;65:A89-A90.
- Tankersley MA, Accredo Health Group I. A 36-month survival analysis of patients beginning oral PAH monotherapy: an indication for escalation of therapy? In: Medco Health Solutions, Inc., The University of Memphis, Memphis, Tennessee, USA, 2008.
- McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation*. 2002;106:1477-82.
- Sitbon O, Humbert M, Nunes H, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:780-8.
- Kemp K, Savale L, O'Callaghan DS, et al. Usefulness of first-line combination therapy with epoprostenol and bosentan in pulmonary arterial hypertension: an observational study. *J Heart Lung Transplant*. 2012;31:150-8.

Transición de treprostínil subcutáneo a intravenoso. Implante de bomba de infusión LENUS *pro*[®]

E. Barrios Garrido-Lestache*, J.M.^a Cortina Romero**

*Unidad de Insuficiencia Cardíaca, Trasplante e Hipertensión Pulmonar. **Servicio de Cirugía Cardíaca. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Mujer de 37 años de edad diagnosticada de hipertensión arterial pulmonar idiopática severa en el tercer trimestre de su primera gestación, que finalizó a término mediante cesárea con anestesia general. En la fase puerperal, presentaba una clase funcional III OMS con episodios de presíncope al esfuerzo, recorría 325 m en la prueba de la marcha de los 6 minutos (PM6M) con un consumo de oxígeno pico de 11 mL/kg/min, que representaba el 40% del correspondiente a su edad, sexo, peso y condición física, y unos valores de NT-proBNP de 2.653 pg/mL. El ventrículo derecho, valorado mediante ecocardiograma, estaba severamente dilatado y era disfuncionante, con un TAPSE de 10 mm; la aurícula derecha estaba levemente dilatada y tenía derrame pericárdico global ligero. Se realizó un cateterismo derecho diagnóstico con una presión arterial pulmonar media de 66 mmHg, con las presiones en cavidades derechas levemente aumentadas (aurícula derecha 13 mmHg) y gasto cardíaco reducido, de 2,2 L/min. La prueba aguda de vasorreactividad con óxido nítrico fue negativa.

Dados los datos de mal pronóstico en el momento del diagnóstico, se decidió instaurar un tratamiento combinado oral secuencial de inicio con bosentán y posteriormente con sildefilo y hacer reevaluación en segui-

miento periódico con intervalos cortos de tiempo.

La respuesta inicial, tanto clínica como de los biomarcadores y la PM6M, fue satisfactoria, pero no lo fueron los demás parámetros ecocardiográficos ni el consumo de oxígeno. Un año después se repitió el cateterismo derecho y se observó un aumento significativo de las resistencias vasculares pulmonares (de 26 a 33 UW), razón por la cual se inició tratamiento con treprostínil subcutáneo, con aumentos progresivos hasta alcanzar una dosis de 45 mg/kg/min.

Al cabo de 9 meses de iniciar el tratamiento con el análogo estable de la prostaciclina, la paciente se encontraba clínicamente estable, en clase funcional II NYHA sin otros síntomas; caminaba 486 metros en la PM6M y los valores de NT-proBNP eran de 1.300 pg/mL; la resonancia magnética cardíaca mostró que el ventrículo derecho persistía dilatado, con una función sistólica en esta ocasión moderadamente deprimida y un gasto cardíaco mayor, de 3,2 L/min.

Uno de los principales efectos secundarios, y el más limitante, del tratamiento con treprostínil subcutáneo es la reacción inflamatoria (dolor, eritema e induración) en la zona de punción, que afecta a un elevado porcentaje de pacientes (figura 1). Nuestra

paciente sufrió dolor local durante los primeros 7 días en el sitio de punción, con necesidad de altas dosis de analgesia tanto local como sistémica. El dolor aumentaba, de modo que le impedía el cuidado normal de su hija de 2 años de edad. Por ello, una vez comprobada la situación de estabilidad clínica, se decidió el implante de la nueva bomba subcutánea LENUS *pro*[®] para la administración intravenosa de treprostínil (figura 2).

El implante se llevó a cabo con anestesia general y con soporte de radioscopia, en el quirófano de cirugía cardíaca. A nivel del surco deltopectoral izquierdo se localizó y disecó la vena cefálica, por donde se introdu-



Figura 1. Reacción inflamatoria local tras la administración de treprostínil subcutáneo

Dirección para correspondencia:

Dra. Elvira Barrios. Hospital Universitario 12 de Octubre. Cardiología. Centro de Actividades Ambulatorias 4B. Avda. Córdoba, s/n. 28041 Madrid.
Correo electrónico: elvira.barrios@hotmail.com

jo el catéter hasta alcanzar la vena cava superior. Dos centímetros por debajo del reborde costal izquierdo, se creó la bolsa subcutánea donde se alojó la bomba, conectándola al catéter intravenoso. No hubo incidencias ni durante la intervención ni en el postoperatorio inmediato. En el seguimiento a corto plazo, la paciente se ha mantenido estable desde el punto de vista cardiovascular y no ha presentado complicaciones relacionadas con el implante de la bomba.

En los últimos 10 años se han publicado numerosos trabajos sobre la eficacia a largo plazo del treprostinil subcutáneo en cuanto a la mejora de la capacidad funcional, la supervivencia y el tiempo libre de eventos (ingreso hospitalario, cambio a tratamiento intravenoso, necesidad de septostomía atrial o trasplante pulmonar)¹⁻³. Esta mejoría se ha relacionado con una media de dosis de tratamiento de al menos 40 ng/kg/min e incrementos adicionales de como mínimo 10 ng/kg/min^{2,4}.

El principal efecto adverso de su administración subcutánea es la reacción inflamatoria local en el punto de punción, que conduce a la interrupción prematura del fármaco en un 5-12% de los casos, según las series¹⁻³. El principal efecto de la administración intravenosa a través de un catéter central es el riesgo de infecciones del propio catéter.

La bomba LENUS pro® es un dispositivo especialmente diseñado para la administración intravenosa de treprostinil que permite evitar los problemas derivados tanto de la admi-



Figura 2. Bomba LENUS pro® en el implante

nistración subcutánea como de la intravenosa tradicional. La primera bomba se implantó en Alemania en el año 2009, y desde entonces se han descrito más de 40 casos en la bibliografía^{5,6}. La implantación se realiza con anestesia (local o general) y por vena cefálica o subclavia, dependiendo del criterio del cirujano. No se han descrito complicaciones intraoperatorias; en el seguimiento posterior se han observado algunas complicaciones menores de fácil solución, como la aparición de seromas y hematomas en la zona de la bolsa o desplazamientos del catéter. A día de hoy, no se ha descrito ninguna infección del dispositivo.

Bibliografía

1. Simonneau G, Barst JL, Galie N, Naeije R, Rich S, Bourge R, 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.* 2002;165:800-4.
2. Lang I, Gómez Sánchez MA, Kneussl M, Naeije R, Escribano P, Skoro-Sajer N, et al. Efficacy of long-term subcutaneous treprostinil sodium therapy in pulmonary hypertension. *Chest.* 2006;129(6):1636-43.
3. Barst RL, Naeije R, Simonneau G, Jeffs R, Arneson C, Rubin LJ. Long-term outcome in pulmonary arterial hypertension patients treated with subcutaneous treprostinil. *Eur Respir J.* 2006;28:1195-203.
4. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Naeije R, Arneson CP, Lang I. Prognostic factors associated with increased survival in patients with pulmonary arterial hypertension treated with subcutaneous treprostinil in randomized placebo-controlled trials. *J Heart Lung Transplant.* 2011;30:982-99.
5. Steringer-Mascherbauer R, Andreassen AK, Boonstra A, Bremer H, Hohenforst-Schmict W, Jansa P, et al. First multicenter long term experience and safety data of intravenous treprostinil administered by the implantable infusion pump Lenus Pro®. *ATS.* 2012.
6. Steringer-Mascherbauer R, Eder V, Ebner C, Niel J, Fuegger R, Wittrich S, et al. First experiences with intravenous treprostinil delivered by an implantable pump (Lenus Pro®) with filling intervals of 28 days in patients with pulmonary hypertension (PAH) –series of five cases. *Chest.* 2011;140:904A.

Edita:



©2012 EDICIONES MAYO, S.A.

Aribau, 185-187
08021 Barcelona
Paseo de la Habana, 46
28036 Madrid

Preimpresión: M4 Autoedición Asociados
Depósito legal: B-38.889-2003

Reservados todos los derechos. Queda prohibida la reproducción total o parcial de los contenidos, aun citando la procedencia, sin la autorización del editor. El contenido de esta revista es responsabilidad exclusiva de los autores.

www.edicionesmayo.es

Este número se ha publicado con ayuda de una beca
sin restricciones de Ferrer