

AVANCES EN hipertensión pulmonar

Dirección:

**Dr. Miguel Ángel
Gómez Sánchez**

Servicio de Cardiología.

Hospital General Nuestra Sra. del Prado.
Talavera de la Reina (Toledo)

Lo último en la evaluación de la función del ventrículo derecho mediante ecocardiografía y resonancia magnética

Update in RV function assessment
by echocardiography and magnetic
resonance imaging

A. Moreno Arciniegas, C. Jiménez López-Guarch

Unidad de Imagen Cardíaca. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Introducción

La función del ventrículo derecho (VD) es el mayor determinante pronóstico en pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP), y las técnicas de imagen no invasivas, como la ecocardiografía y la resonancia magnética cardíaca (RMC), son los métodos de elección para su evaluación en el momento del diagnóstico y durante el seguimiento. En los últimos años se ha hecho gran hincapié en el papel de la interrelación entre el árbol arterial pulmonar (con la reducción de la distensibilidad conforme progresa la enfermedad) y el VD que, como consecuencia del aumento de la poscarga, presenta un remodelado, inicialmente adaptativo, y posteriormente mal adaptativo, con una reducción de la función contráctil. El nuevo concepto de unidad ventriculoarterial derecha¹ es esencial para comprender que el proceso de enfermedad no sólo implica a la función del VD, sino que además es el resultado de su combinación con la adaptación a las condiciones de carga generadas por el árbol pulmonar. De hecho, un adecuado acoplamiento entre ambas estructuras permitirá una mejor eficiencia energética y un menor daño ventricular derecho.

Dirección para correspondencia:

C. Jiménez López-Guarch. Unidad de Imagen Cardíaca. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Ctra. de Andalucía km 5.400. 28041 Madrid. Correo electrónico: jlguarch@secardiologia.es

S U M A R I O

Lo último en la evaluación de la función del ventrículo derecho mediante ecocardiografía y resonancia magnética

Update in RV function
assessment by echocardiography
and magnetic resonance imaging

Andrea Moreno Arciniegas,
Carmen Jiménez López-Guarch

Hemodinámica de esfuerzo en el manejo clínico de la hipertensión arterial pulmonar

Hemodynamic exercise stress in
the clinical management of PAH

Enric Domingo, Álvaro Calabuig,
Juan C. Grignola, Manuel Vázquez,
Antonio Román

Modelos predictivos de riesgo actuales en hipertensión pulmonar

Predictive models in pulmonary
hypertension risk

Raquel López Reyes, Alberto García
Ortega, Enrique Zaldívar Olmeda,
Ana Torrents Vilar

Esta es una revisión de las técnicas de imagen no invasivas desarrolladas en la última década, así como de su perspectiva futura, que se emplean en la valoración del VD y la unidad ventriculoarterial, enfocadas en el campo de la hipertensión pulmonar (HP).

Ecocardiografía

La ecocardiografía transtorácica (ETT) sigue siendo, por su gran disponibilidad, seguridad y bajo coste, la herramienta de elección en la aproximación diagnóstica de pacientes con sospecha de HP.

Dada la complejidad de la geometría del VD, las limitaciones en la adquisición de imágenes y la falta de estandarización de las medidas, su valoración se había basado durante mucho tiempo esencialmente en la evaluación subjetiva del ecocardiografista experto. En las últimas directrices de 2015 de la Sociedad Americana de Ecocardiografía y la Asociación Europea de Imagen Cardiovascular² se realizó una profunda revisión de los valores de referencia en cuanto a dimensiones y función de las cámaras cardíacas derechas, incluida la ecocardiografía tridimensional y las medidas de deformación cardíaca, como el *strain*. La introducción en la práctica clínica habitual de estos valores, incluso ajustados por parámetros antropométricos, ha sido de gran interés, dado el déficit de información que existía previamente.

La valoración básica de la unidad cardiopulmonar incluye diferentes parámetros, que se pueden agrupar en los siguientes: 1) morfológicos, como el tamaño de las cámaras cardíacas o del árbol pulmonar principal; 2) de función del VD, que incluye parámetros cuantitativos, como el desplazamiento sistólico del plano anular tricuspídeo, el cambio del área fraccional, el índice de rendimiento miocárdico (índice de

Tei) o el *strain* global del VD; 3) de estimación hemodinámica no invasiva, como la precarga, con la colapsabilidad de la vena cava inferior, la poscarga, como los parámetros subrogados de las resistencias vasculares pulmonares y de capacitancia pulmonar, y el gasto cardíaco, estimado mediante el método Doppler, y 4) de interdependencia ventricular, como el índice de excentricidad diastólico.

Valoración de la deformación miocárdica del ventrículo derecho

En el área de desarrollo de la deformación miocárdica (*strain*), como parámetro de valoración de la función sistólica regional y global, han surgido grandes avances, fundamentalmente relacionados con la adquisición mediante la técnica de *speckle tracking* (figura 1) bidimensional. La deformación longitudinal global (*strain longitudinal global* [SLG]) es una medida que valora la función promediada de los 3 segmentos de la pared libre del VD. Los estudios que han analizado esta herramienta como predictor de la disfunción sistólica temprana del VD, y también como predictor pronóstico independiente³, involucran al *software* creado por dos fabricantes, sin unificación de valores de referencia, lo que debe tenerse en cuenta. En términos generales, unos valores de SGL $< -20\%$ sugieren una función anormal del VD. Existe una gran expectativa con este parámetro, dado que es sencillo y reproducible y está disponible en la gran mayoría de los laboratorios de ecocardiografía, como valor añadido en los *scores* actuales de evaluación pronóstica.

Ecocardiografía tridimensional

Se han logrado muchos avances en cuanto a la valoración tridimensional (3D) de la función y la anatomía del VD. Estos estudios han tenido resultados comparables a las imágenes de resonancia cardíaca en el campo de la

HP^{2,5}. La función sistólica evaluada por la fracción de eyección (FE) tiene sus limitaciones, como la dependencia de la precarga, pero los estudios con RMC han demostrado su utilidad en el seguimiento de los pacientes con HAP⁶. La gran ventaja de la ecografía 3D deriva en la posibilidad de determinar la FE del VD, ya sea de forma automática o semiautomática, para la que otros parámetros de la ecocardiografía 2D están limitados. Las dificultades para la extensión del uso de 3D estriban en los problemas que se derivan durante su adquisición en VD de gran tamaño, la ventana acústica debido a la posición retroesternal, en la dificultad del posprocesado y su reducida disponibilidad. Se están desarrollando nuevos *software* de validación volumétrica del VD, como el 4D RV-Function® (TOMTEC)⁷, y están en proceso de validación otras aproximaciones de otras compañías tecnológicas, que harán posible la valoración en un solo latido. Estas mejoras técnicas convierten a la ecografía 3D en una herramienta prometedora por la rapidez de adquisición y de análisis.

Resonancia magnética

La RMC sigue siendo, hoy en día, la prueba de referencia para la valoración

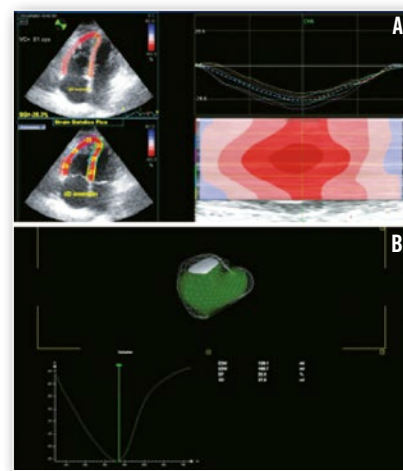


Figura 1. Ecocardiografía en HP. A: *strain* longitudinal global del VD obtenido mediante *speckle tracking* en un paciente con HAP. B: Cuantificación de la FEVD mediante ecocardiografía tridimensional

de la anatomía, la masa y la función del VD, así como para la caracterización tisular del miocardio, ya que permite detectar la presencia de fibrosis.

Algunos hallazgos morfológicos y funcionales del VD, como la dilatación, el aumento de la masa, la disminución de la función sistólica y la presencia de realce tardío (puntos de inserción del VD), se han asociado a unos estadios avanzados de HP y a un peor pronóstico⁹. En un metaanálisis reciente, que valoraba 21 hallazgos diferentes de la RMC en pacientes con HAP, se encontró que la FE del VD es el predictor más potente y establecido de mortalidad y, además, el aumento del volumen del VD telediastólico de base se asoció a un mayor riesgo de mortalidad en estos pacientes⁹.

Perfusión del ventrículo derecho

La perfusión miocárdica de primer paso (figura 2) es una herramienta que está despertando gran interés, ya que la presencia de un VD hipoperfundido se correlaciona con una poscarga elevada y una reducción de la función sistólica¹⁰, lo que parece corresponder a la expresión de una angiogénesis reducida. Por otro lado, el cálculo no invasivo del flujo coronario al VD podría tener utilidad como parámetro de eficacia terapéutica.

Mapeo T1

El mapeo T1 nativo (sin necesidad de contraste), o la fracción de volumen extracelular basado en los tiempos de T1 pre/poscontraste, son técnicas recientes que surgen de la necesidad de definir la presencia de una fibrosis difusa en el espacio extracelular, que no es posible valorar con la técnica de realce tardío con gadolinio. Algunos estudios recientes realizados en sujetos sanos, que han aplicado esta técnica en la valoración del VD, han demostrado que el tiempo de miocardio en T1, a diferencia del

ventrículo izquierdo, es mayor, como consecuencia del mayor contenido de colágeno en el VD. Aún no se han realizado estudios aplicados en pacientes con un aumento patológico de las presiones de las cavidades derechas, pero en un futuro podría aportar gran información sobre la evolución y, quizás, el pronóstico de la enfermedad¹¹.

Imagen de deformación del ventrículo derecho en la resonancia magnética cardiaca

La RMC, al igual que el ecocardiograma con la técnica de *speckle tracking*, permite valorar de forma cuantitativa la función regional del VD, con mayor sensibilidad para la detección de una posible disfunción sistólica, previa al deterioro de la función global. La herramienta más utilizada es la imagen de *tagging*, o marcaje miocárdico, centrada más en la deformación longitudinal y circunferencial, ya que la radial es difícil de establecer, dado el escaso grosor del miocardio del VD. En un estudio reciente se observó la reducción de la deformación longitudinal en segmentos proximales del VD, y de la deformación circunferencial en los segmentos medios¹². Sin embargo, su importancia pronóstica está aún por definir.

Imagen 4D del flujo de arteria pulmonar

La RMC permite realizar una valoración de la hemodinámica cardiovascular mediante secuencias de contraste de fase, que cuantifica las velocidades de flujo en la arteria pulmonar principal, el VD y el tracto de salida del VD. Otros parámetros hemodinámicos que han surgido de esta técnica son el índice de pulsatilidad (como medida de rigidez arterial), la vorticidad (como medida de disfunción diastólica del VD) y el estrés de pared por cizallamiento (relacionado con la función endotelial y el remodelado vascular)¹¹. Algunos estudios re-

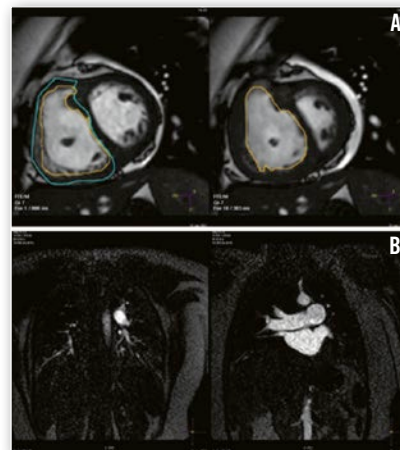


Figura 2. Cardio-RM en HP. A: delineación de los bordes endocárdicos y epicárdicos en diástole (izquierda) y sístole (derecha) en el eje corto. B: secuencia de perfusión pulmonar de primer paso en un corte coronal

cientes emplean mediciones hemodinámicas no invasivas mediante el flujo 4D (RMC con contraste de fase en 3D con codificación de velocidad en 3D), que determina una evaluación más exacta de los cambios en el flujo del VD y la arteria pulmonar. Su significación clínica es limitada en la actualidad.

Valoración del acoplamiento ventriculoarterial

Es reconocida la importancia de valorar como una unidad la combinación de la función del VD y de la rigidez arterial pulmonar mediante la determinación del acoplamiento ventriculoarterial. Habitualmente se ha realizado esta determinación mediante curvas de presión-volumen, con técnicas invasivas (cociente de elastancia ventricular y elastancia arterial). Este concepto se ha estudiado en el campo de la RMC, con la que es posible determinar el acoplamiento, mediante una ecuación que depende exclusivamente de las imágenes volumétricas del VD (cociente del volumen sistólico y el volumen al final de la sístole), fácilmente deducible mediante un solo latido en la RMC. Este índice de acoplamiento simplificado ha demostrado ser un fuerte predictor independiente de pronóstico en los pacientes con HP¹³.

Resonancia magnética espectroscópica

Esta técnica permite valorar de forma indirecta el metabolismo cardiaco sin necesidad de administrar un radiotrazador. Los estudios realizados se han desarrollado en pacientes con insuficiencia cardiaca de origen izquierdo, y han demostrado que unos niveles disminuidos de creatina y ATP se asocian a un peor pronóstico. Queda por determinar el papel que desempeña esta técnica en los pacientes con HP⁴.

Tecnología híbrida PET-RMC

La tecnología que combina la tomografía por emisión de positrones (PET) y la RMC tiene la ventaja de ofrecer una información de imagen conjunta, tanto anatómica como metabólica-molecular. Un estudio reciente ha demostrado resultados prometedores en pacientes con infarto de miocardio, dada su buena correlación entre los defectos de captación del radioisótopo y las áreas de captación de realce tardío. De momento está sólo disponible para investigación, por lo que aún no se puede establecer qué aplicación podría tener en el campo de la HP¹⁴.

Conclusiones

La adecuada evaluación de la función del VD en pacientes con HP es esencial para el proceso diagnóstico, seguimiento y valoración de la eficacia terapéutica. Surge la necesidad de valorar la disfunción del VD en esta-

dios más tempranos para definir unas pautas de tratamiento dirigidas. Las nuevas herramientas y parámetros que ofrecen técnicas de imagen consolidadas, como el ecocardiograma y la RMC, así como el desarrollo de técnicas híbridas que incluyan la aproximación metabólica-molecular (RMC-PET), van a permitir una aproximación pronóstica más precisa, con el beneficio final para un correcto abordaje terapéutico.

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: 992-1.007.
2. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afzalpoor 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: 1-39.
3. Fine NM, Chen L, Bastiansen PM, et al. Outcome prediction by quantitative right ventricular function assessment in 575 subjects evaluated for pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013; 6: 711-721.
4. Vonk Noordegraaf A, Haddad F, Bogaard HJ, Hassoun PM. Non-invasive imaging in the assessment of the cardiopulmonary vascular unit. *Circulation*. 2015; 131(10): 899-913.
5. Grapsa J, Gibbs JS, Cabrita IZ, et al. The association of clinical outcome with right atrial and ventricular remodelling in patients with pulmonary arterial hypertension: study with real-time three-dimensional echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2012; 13: 666-672.
6. Leeuwenburgh BP, Steendijk P, Helbing WA, Baan J. Indexes of diastolic RV function: load dependence and changes after chronic RV pressure overload in lambs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002; 282: 1.350H-1.358H.
7. Medvedofsky D. Novel approach to three-dimensional echocardiographic quantification of right ventricular volumes and function from focused views. *J Am Soc Echocardiography*. 2015; 28(10): 1.222-1.231.
8. Freed B, Gomberg-Maitland M, Chondra S, et al. Late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance predicts clinical worsening in patients with pulmonary hypertension. *J Cardiovasc Magn Res*. 2012; 14: 11.
9. Baggen VJ, Leiner T, Post MC, Van Dijk AP, Roos-Hesselink JW, Boersma E, et al. Cardiac magnetic resonance findings predicting mortality in patients with pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*. 2016; 26(11): 3.771-3.780.
10. Vogel-Claussen J, Skrok J, Shehata ML, et al. Right and left ventricular myocardial perfusion reserves correlate with right ventricular function and pulmonary hemodynamics in patients with pulmonary arterial hypertension. *Radiology*. 2011; 258: 119-127.
11. Freed BH, Collins JD, François CJ, Barker AJ, Cuttica MJ, Chesler NC, et al. MR and CT imaging for the evaluation of pulmonary hypertension. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016; 9(6): 715-732.
12. Shehata ML, Harouni AA, Skrok J, et al. Regional and global biventricular function in pulmonary arterial hypertension: a cardiac MR imaging study. *Radiology*. 2013; 266: 114-122.
13. Vanderpool RR, Pinsky MR, Naeije R, et al. RV-pulmonary arterial coupling predicts outcome in patients referred for pulmonary hypertension. *Heart*. 2015; 101: 37-43.
14. Nensa F, Poeppel TD, Beiderwellen K, Schelhorn J, Mahabadi AA, Erbel R, et al. Hybrid PET/MR imaging of the heart: feasibility and initial results. *Radiology*. 2013; 268: 366-373.

Hemodinámica de esfuerzo en el manejo clínico de la hipertensión arterial pulmonar

Hemodynamic exercise stress in the clinical management of PAH

E. Domingo^{1,2}, Á. Calabuig¹, J.C. Grignola³, M. Vázquez¹, A. Román^{4,5}

¹Servicio de Cardiología. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. ²Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina. Universitat Autònoma de Barcelona.

³Departamento de Patofisiología. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. Universidad de la República. Montevideo (Uruguay). ⁴Servicio de Neumología. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. ⁵Ciberes. IS Carlos III. Madrid

Introducción

Existen diferentes entidades patológicas cardiovasculares y/o pulmonares en las que, en condiciones de reposo, la fisiología y la función pueden estar conservadas, produciéndose importantes alteraciones fisiopatológicas en condiciones de estrés causadas por el ejercicio. De igual manera sucede en el caso de la hipertensión pulmonar (HP), ya que se ha observado que determinados individuos pueden tener valores de presión pulmonar normales en reposo y presentar, al mismo tiempo, valores anormalmente aumentados en condiciones de ejercicio. Por todo ello, y desde hace décadas, se describió el concepto de HP en ejercicio, o hemodinámica pulmonar anormal en ejercicio^{1,2}.

Tradicionalmente se ha considerado que la HP en ejercicio se definía por una presión arterial pulmonar media (PAPm) ≥ 30 mmHg con el ejercicio, medida de manera invasiva, siendo éste un punto de corte arbitrario, basado fundamentalmente en opiniones de expertos. Esta definición fue aceptada e incluida en las guías clínicas de HP como criterio diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar (HAP). No obstante, más adelante algunas publicaciones pusieron de manifiesto que el envejecimiento normal podía asociarse a una elevación significativa de la presión arterial pulmonar (PAP) durante el ejercicio^{3,4} incluso en ausencia de toda enfermedad manifiesta,

y que los valores de la PAP durante el ejercicio eran altamente dependientes de la edad y de la intensidad del ejercicio³. Por todo ello, este criterio de la definición de HP en ejercicio fue abandonado en 2008 en el Simposio Mundial de HP, y las guías europeas de HP de 2009 eliminaron el criterio del ejercicio para la HAP aduciendo que esta definición no se apoyaba en ninguna evidencia, e incluso que algunos individuos sanos podían alcanzar valores mucho mayores de PAPm.

Algunos estudios posteriores, realizados en pacientes con una disnea inexplicada, demostraron que la elevación de la PAP durante el ejercicio podía ser un indicador importante de la presencia de una insuficiencia cardíaca (IC) subyacente, lo cual sugería un papel importante de la evaluación hemodinámica durante el ejercicio^{5,6}. En 2015, Herve et al.⁷ propusieron una nueva definición de HP en ejercicio, basada no únicamente en un punto de corte aislado para la PAPm, sino que incluía la resistencia pulmonar total (RPT), debido a que otros estudios más recientes sostenían que la HP en el ejercicio se definía mejor por la relación entre el flujo y la presión, en lugar de por un punto de corte aislado para la PAPm. Por tanto, la definición más aceptada en la actualidad establece que existe HP en ejercicio cuando la PAPm es >30 mmHg y la RPT ≥ 3 UW. Las últimas guías europeas

de 2015 han incorporado de nuevo la definición de HP en ejercicio, pese a que no recomiendan su uso a falta de estudios prospectivos que lo validen⁸. Algunos estudios posteriores apoyan esta nueva definición. Así, Oliveira et al.⁹ encontraron que en sujetos con fracción de eyección conservada, hemodinámica normal en reposo e intolerancia al esfuerzo inexplicada, los límites superiores de normalidad encontrados se ajustaban a la nueva definición de HP en ejercicio. Por otra parte, también se ha observado que esta definición reduce el número de falsos positivos¹⁰. Pese a ello, tal como indican las nuevas guías, son necesarios estudios prospectivos que validen esta nueva definición.

Mecanismos fisiopatológicos

Actualmente existen diferentes explicaciones para la HP durante el ejercicio, aunque la manifestación subyacente común a todas ellas es un aumento anormal de la PAPm por cada aumento del gasto cardíaco (GC), lo que provoca una excesiva elevación de la RPT durante el ejercicio. La PAPm es dependiente del flujo, de forma que en condiciones normales se modifica con cambios en el GC. La resistencia vascular pulmonar, en función de la ley de Ohm, se define como el cociente entre el gradiente transpulmonar (resultante de restar la PAPm de la presión en la

Dirección para correspondencia:

E. Domingo. Servicio de Cardiología. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.
Passeig de la Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona. Correo electrónico: edrcg@hotmail.com

AVANCES EN hipertensión pulmonar

aurícula izquierda, o presión capilar pulmonar) y el GC. La PAP dependerá, por tanto, de la resistencia vascular pulmonar (RVP), el GC y las presiones de llenado de las cavidades izquierdas. También se debe tener en cuenta que la PAPm es la suma de la presión intravascular e intratorácica.

En el laboratorio de hemodinámica, muchos de los pacientes evaluados por HP son de edad avanzada, por lo que es importante diferenciar los cambios fisiológicos que se producen con la edad de los cambios observados en sujetos con vasculopatía pulmonar. Es sabido que la RVP aumenta y la extensibilidad de la arteria pulmonar principal disminuye con la edad, por lo que la respuesta al ejercicio puede variar entre sujetos mayores de 50 años e individuos más jóvenes. En un reciente estudio se evaluó una cohorte de 66 pacientes consecutivos normales (es decir, con capacidad de ejercicio conservada y hemodinámica normal en reposo) e intolerancia al esfuerzo inexplicada mediante una prueba de esfuerzo cardiopulmonar invasiva⁹. No se observaron diferencias en cuanto a la PAPm y la presión pulmonar de enclavamiento (PAWP) durante el ejercicio en sujetos mayores de 50 años respecto a los que tenían una edad ≤ 50 años, mientras que se observó que los sujetos de edad más avanzada tenían un menor GC y una menor distensibilidad pulmonar, y una mayor RVP pico⁹.

Aunque no se conozcan con exactitud, se han sugerido algunos mecanismos subyacentes que justifican una anormal hemodinámica pulmonar en ejercicio. En primer lugar, una elevada resistencia vascular del árbol pulmonar, presente en pacientes con esclerosis sistémica, portadores de mutaciones causantes de HAP, con tromboembolia pulmonar crónica, o con enfermedades crónicas pulmonares. Se ha observado que estos pacientes, todos ellos con un

alto riesgo de desarrollar HP precapilar, tienen una alta prevalencia de respuesta anormal en la hemodinámica pulmonar durante el ejercicio. Por otra parte, un excesivo aumento en las presiones de llenado de las cavidades cardíacas izquierdas durante el ejercicio podría producir un aumento de la PAPm, aun siendo ésta normal en reposo, hecho que se observa con frecuencia en sujetos con IC y función sistólica preservada. Finalmente, no hay que olvidar que algunas patologías respiratorias cursan con atrapamiento aéreo, que, exacerbado por el ejercicio, podría producir un aumento excesivo de la presión intratorácica con el consiguiente aumento de la PAPm.

En la actualidad, nuestra experiencia en el estudio de la hemodinámica pulmonar en ejercicio se basa fundamentalmente en 2 grupos de pacientes: pacientes con HAP y pacientes con insuficiencia respiratoria crónica severa, incluidos los que están en lista de evaluación para trasplante pulmonar.

Medición de la hipertensión pulmonar en ejercicio en el laboratorio de hemodinámica

La realización de una prueba cardiopulmonar de esfuerzo con valoración invasiva de las presiones pulmonares en el laboratorio de hemodinámica constituye la técnica de elección en el diagnóstico de esta patología. El estudio se puede realizar con fármacos, o bien mediante ejercicio, aunque es preferible este último por ser más fisiológico y dada la virtual ausencia de efectos secundarios en comparación con los fármacos. En todos los casos se tomarán en reposo las oximetrías arteriales y venosas, la PAPm, la PAWP y la RVP, y se calculará el GC. En condiciones de esfuerzo, se realizarán exactamente las mismas mediciones, con la excepción de la RVP, y en su lugar se determinará la RPT (fi-

gura 2). La RPT es, sin duda, una medida menos precisa que la RVP, pero en condiciones de ejercicio la medición de la PAWP durante el esfuerzo puede resultar en ocasiones técnicamente compleja. En el laboratorio de hemodinámica existen fundamentalmente las siguientes modalidades de provocación de estrés:

Prueba de esfuerzo con bicicleta

Tras la medición de las variables anteriormente descritas en reposo, se realizarán las mismas mediciones en posición de Trendelenburg a 30°, para así aumentar el retorno venoso y, con ello, el GC; finalmente, si el cateterismo se realiza por vía braquial, se obtendrán las mediciones durante la actividad física isotónica con un cicloergómetro. El principal inconveniente de este método es el movimiento del paciente, lo que podría dificultar o limitar la realización de mediciones durante el esfuerzo. Para la estimación del GC máximo durante el esfuerzo, indispensable para el cálculo de la resistencia pulmonar, se tendrá en cuenta el incremento observado en el doble producto (presión aórtica sistólica en el esfuerzo \times frecuencia cardíaca en el esfuerzo / presión aórtica sistólica basal \times frecuencia cardíaca basal).



Figura 1. Estudio de la hemodinámica pulmonar con cicloergómetro y *handgrip*

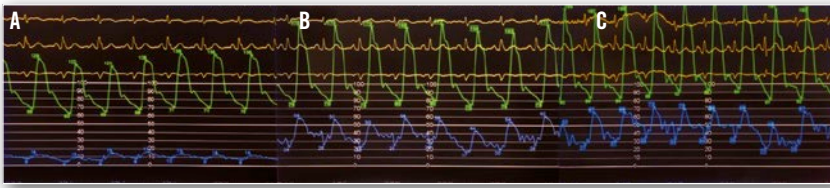


Figura 2. Ejemplo de la evolución de las presiones aórtica y pulmonar en un paciente estudiado en el laboratorio de hemodinámica en las 3 fases del estudio: basal (A), Trendelemburg (B) y ejercicio físico con cicloergómetro (C). Se observa que la presión pulmonar es normal en reposo, y aumenta significativamente tras la maniobra de Trendelemburg y durante el ejercicio físico, al igual que la presión aórtica

Prueba de esfuerzo con dinamómetro *handgrip*

En este caso, el paciente realiza un ejercicio isométrico con un dinamómetro *handgrip* (figura 1). Esta opción es preferible si el paciente presenta alguna limitación para utilizar el cicloergómetro, o si el cateterismo debe realizarse por vía femoral. Al igual que en el caso anterior, se tomarán las determinaciones basales y durante el ejercicio. Para ello, se pedirá al paciente que mantenga una contracción isométrica sostenida en el *handgrip* igual al 50% de la fuerza máxima que es capaz de desarrollar.

Simulación de ejercicio con prueba de estrés farmacológico con dobutamina

El ejercicio dinámico es el mecanismo más fisiológico para el estudio hemodinámico pulmonar. No obstante, en ciertos casos, como en los pacientes que no puedan realizar ejercicio físico, se podrá realizar una prueba de estrés farmacológico con dobutamina. Esta opción también puede presentar una serie de ventajas sobre el estrés con ejercicio físico, permitiendo la realización simultánea de un ecocardiograma transtorácico para valorar, además de la hemodinámica pulmonar, la reserva de la unidad ventrículo derecho-circulación pulmonar, como se ha descrito en algunas publicaciones^{11,12}. Por otro lado, en esta maniobra se consigue un aumento del GC pasivo, a diferencia del estrés físico.

Perspectivas futuras

En la actualidad, la importancia del estudio de la hemodinámica pulmonar durante el ejercicio reside en detectar a los sujetos con una respuesta alterada en el esfuerzo, ya que diferentes estudios han sugerido que la HP asociada al ejercicio podría corresponder a una etapa incipiente y, por tanto, probablemente más tratable de la HP establecida en reposo^{5,13}. Son necesarios estudios prospectivos para determinar el valor pronóstico de la HP en ejercicio. Por otra parte, entre los mecanismos responsables de la respuesta anormal de la PAP durante el ejercicio, se sabe que el aumento de la rigidez de las arterias pulmonares es un evento temprano en el desarrollo y la progresión de la HP, por lo que la respuesta del árbol pulmonar al ejercicio y el papel del remodelado vascular, así como su medición mediante técnicas de imagen, como el IVUS y la tomografía de coherencia óptica, constituirán una de las líneas de investigación más prometedoras en el estudio invasivo de la hemodinámica pulmonar en el ejercicio en los años próximos.

Bibliografía

1. Wood P. Pulmonary hypertension with special reference to the vasoconstrictive factor. *Br Heart J.* 1958; 20: 557-570.
2. Reeves JT, Dempsey JA, Grover RF. Pulmonary circulation during exercise. En: Wier EK, Reeves JT, eds. *Pulmonary vascular physiology and pathophysiology*. Nueva York: Marcel Dekker, 1989; 107-133.
3. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure

during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J.* 2009; 34: 888-894.

4. Kovacs G, Olschewski A, Berghold A, Olschewski H. Pulmonary vascular resistances during exercise in normal subjects: a systematic review. *Eur Respir J.* 2012; 39: 319-328.
5. Tolle JJ, Waxman AB, Van Horn TL, Pappagianopoulos PP, Systrom DM. Exercise-induced pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2008; 118: 2.183-2.189.
6. Borlaug BA, Nishimura RA, Sorajja P, Lam CS, Redfield MM. Exercise hemodynamics enhance diagnosis of early heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail.* 2010; 3: 588-595.
7. Herve P, Lau E, Sitbon O, Savale L, Montani D, Godinas L, et al. Criteria for diagnosis of exercise pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2015; 46: 728-737.
8. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J.* 2016; 37(1): 67-119.
9. Oliveira RK, Agarwal M, Tracy JA, Karin AL, Opatowsky AR, Waxman AB, et al. Age-related upper limits of normal for maximum upright exercise pulmonary haemodynamics. *Eur Respir J.* 2016; 47(4): 1.179-1.188.
10. Kovacs G, Avian A, Olschewski H. Proposed new definition of exercise pulmonary hypertension decreases false-positive cases. *Eur Respir J.* 2016; 47(4): 1.270-1.273.
11. Domingo E, Grignola JC, Aguilar R, Arredondo C, Bouteldja N, Messeguer ML, et al. Impairment of pulmonary vascular reserve and right ventricular systolic reserve in pulmonary arterial hypertension. *BMC Pulm Med.* 2014; 14: 69-2.466.
12. Domingo E, Grignola J. Stress testing for the assessment of the right ventricular pulmonary vascular unit reserve in pulmonary arterial hypertension. *J Cardiol Pract.* 2015; 13(11).
13. Naeije R, Vanderpool R, Dhakal BP, Saggarr R, Saggarr R, Vachiery J, et al. Exercise-induced pulmonary hypertension: physiological basis and methodological concerns. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 187(6): 576-583.

Modelos predictivos de riesgo actuales en hipertensión pulmonar

Predictive models in pulmonary hypertension risk

R. López Reyes, A. García Ortega, E. Zaldívar Olmeda, A. Torrents Vilar

Servicio de Neumología. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia

Introducción

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una enfermedad grave y progresiva, que sigue presentando una elevada morbimortalidad a pesar de los avances producidos en los últimos años, tanto en el diagnóstico como en el desarrollo de nuevos tratamientos¹. Sin embargo, el significado real a corto y largo plazo de las variables de pronóstico establecidas es menos conocido hasta el momento. Por este motivo, varios autores han elaborado ecuaciones de predicción con las distintas variables, con el objetivo de mejorar la valoración de la gravedad de la enfermedad y, con ello, la supervivencia y la calidad de vida de los enfermos¹.

En primer lugar, vamos a describir los diversos marcadores incluidos en las guías de manejo al uso y, posteriormente, las ecuaciones propuestas por los distintos grupos.

Marcadores de pronóstico en la hipertensión arterial pulmonar

En la tabla 1 se exponen las variables de mayor peso aceptadas por todos los grupos de investigación para evaluar el pronóstico de la enfermedad, incluidas ya en las guías de manejo más recientes¹. Según su valor, se establecen 3 grupos de riesgo: bajo, medio y alto, que evidentemente van a condicionar

la evolución de la HAP¹. Se describen a continuación los distintos marcadores clínicos, biológicos, hemodinámicos y de pruebas de imagen más utilizados en la práctica clínica:

1. Parámetros demográficos, clínicos y clase funcional (CF). La edad superior a 60 años y el sexo masculino se han identificado como factores de mala evolución². La presencia de signos de insuficiencia cardíaca y síncope o la aparición de arritmias auriculares se asocian a una disfunción avanzada del ventrículo derecho (VD), y son indicativos de severidad y mal pronóstico. La CF se ha reconocido como un importante factor pronóstico en la HAP. Los pacientes capaces de permanecer o de mejorar hacia la CF I y II presentan una mayor supervivencia respecto a los pacientes en CF III y IV³.

2. Capacidad de esfuerzo. La prueba de la marcha de 6 minutos (TM6M) es un test relativamente simple, reproducible, fiable y seguro para los pacientes con HAP. A lo largo de los años se ha utilizado como objetivo primario en diversos ensayos clínicos, e implica una importante correlación con la capacidad de ejercicio, la hemodinámica y la supervivencia. A pesar de que la validez de la mejora en la respuesta al tratamiento es cuestionable, existe consenso en que los pacientes que caminan entre 380 y 440 m tienen un

mejor pronóstico¹. La prueba de esfuerzo cardiopulmonar (PECP) ofrece una valoración más exhaustiva de la función cardíaca, pulmonar y muscular durante el ejercicio. Un consumo pico de oxígeno en máximo esfuerzo bajo, el equivalente ventilatorio de CO₂ elevado durante el umbral anaeróbico y el desarrollo del *shunt* derecha-izquierda durante el ejercicio son variables asociadas a un peor pronóstico⁴.

3. Biomarcadores. La determinación sérica del propéptido natriurético cerebral N-terminal (NT-proBNP) y del péptido natriurético tipo B (BNP) se utiliza como marcador de disfunción del VD. Ambos parámetros son sensibles a los tratamientos y su determinación periódica podría ser útil en la monitorización de la respuesta al tratamiento. Unos valores de NT-proBNP superiores a 1.400 pg/mL se asocian significativamente a una mayor mortalidad⁵.

4. Parámetros ecocardiográficos. Diversos estudios han analizado distintos índices y parámetros ecocardiográficos. La presencia de derrame pericárdico, un área de la aurícula derecha >19 cm², un índice de excentricidad diastólico >1,8, el desplazamiento en sístole del anillo tricuspídeo (TAPSE) <1,8 cm o el índice de Tei >0,83 son marcadores de gravedad fiables y fácilmente reproducibles⁶⁻⁸.

Dirección para correspondencia:

R. López Reyes. Servicio de Neumología. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Avda. Fernando Abril Martorell, s/n. 46026 Valencia. Correo electrónico: raquel.lopez@separ.es

Tabla 1. Evaluación pronóstica en la hipertensión arterial pulmonar

Determinante del pronóstico	Riesgo		
	Bajo	Intermedio	Alto
Signos clínicos de insuficiencia cardiaca derecha	Ausentes	Ausentes	Presentes
Progresión de los síntomas	No	Lenta	Rápida
Síncope	No	Ocasional	Repetido
Clase funcional	I, II	III	IV
Distancia recorrida en el TM6M	>440 m	165-440 m	<165 m
Prueba de esfuerzo cardiopulmonar	VO ₂ -pico >15 mL/kg/min (>65% ref) VE/VCO ₂ <36	VO ₂ -pico 11-15 mL/kg/min (35-65% ref) VE/VCO ₂ 36-44,9	VO ₂ -pico <11 mL/kg/min (<35% ref) VE/VCO ₂ ≥45
Concentración plasmática de NT-proBNP	BNP <50 ng/L, NT-proBNP <300 ng/L	BNP 50-300 ng/L, NT-proBNP 300-1.400 ng/L	BNP >50 ng/L, NT-proBNP >1.400 ng/L
Técnicas de imagen (ecocardiografía, RM)	Área AD <18 cm ² Sin derrame pericárdico	Área AD 18-26 cm ² Sin o con mínimo derrame pericárdico	Área AD >26 cm ² Derrame pericárdico
Hemodinámica	PAD <8 mmHg IC ≥2,5 L/min/m ² SvO ₂ >65%	PAD 8-14 mmHg IC 2,0-2,4 L/min/m ² SvO ₂ 60-65%	PAD >14 mmHg IC <2 L/min/m ² SvO ₂ <60%

AD: aurícula derecha; BNP: péptido natriurético tipo B; IC: índice cardiaco; NT-proBNP: propéptido natriurético cerebral N-terminal; PAD: presión de la aurícula derecha; RM: resonancia magnética; SvO₂: saturación de oxígeno en sangre venosa mezclada; TM6M: test de la marcha de 6 minutos; VE/VCO₂: relación entre ventilación por minuto y producción de CO₂; VO₂-pico: consumo de oxígeno pico.

5. Parámetros hemodinámicos. El índice cardiaco, la saturación de sangre venosa mixta en la arteria pulmonar, el grado de resistencia vascular pulmonar (RVP) y la presión en la aurícula derecha (PAD) se han considerado como los marcadores de pronóstico básicos en la valoración de los pacientes con hipertensión pulmonar (HP)³.

A pesar del mejor conocimiento del significado de las pruebas descritas, ningún parámetro aislado proporciona por sí solo suficiente información pronóstica, ya que informan bien del estado clínico, bien de la función del ventrículo derecho o de la tolerancia al esfuerzo. Publicaciones de diversos registros han mostrado que existen factores, como la edad o el sexo, la presencia de comorbilidades, el tratamiento de base y/o el subtipo de HAP,

que también modifican el riesgo de enfermedad.

Es por ello por lo que distintos grupos han elaborado ecuaciones con las variables ya conocidas, pero conjugadas de tal manera que van a permitir una definición global del estado del enfermo.

Ecuaciones de pronóstico en la hipertensión arterial pulmonar

En 1980 se publicó el primer registro de pacientes con HAP en Estados Unidos a quienes se efectuó un seguimiento durante 5 años, en el que se describió la primera ecuación de pronóstico de supervivencia basada en 3 parámetros hemodinámicos (PAD, presión media de la arteria pulmonar

[PAPm] e índice cardiaco), que han permitido implementar diversas estrategias terapéuticas³. Sin embargo, su uso actualmente es limitado debido a la aparición de nuevos fármacos específicos y a la nueva clasificación de la enfermedad, que podría no hacer extensible su aplicación a todos los tipos de HAP.

Más recientemente, el Registro Francés, realizado en una población de pacientes con HP del grupo 1, incidentes y prevalentes, formula una ecuación de pronóstico que incluye los siguientes parámetros: sexo, distancia caminada en el TM6M y gasto cardiaco, con capacidad para predecir la supervivencia al año^{9,10}.

Los datos del Pulmonary Hypertension Connection Registry de Chicago y el del Reino Unido han posibilitado también la obtención de ecuaciones que permiten predecir la supervivencia de un paciente utilizando diferentes variables obtenidas también en el momento del diagnóstico de la HAP^{11,12}.

En general, se trata de ecuaciones matemáticamente complejas que dificultan su aplicación en la práctica clínica diaria.

Por el contrario, el registro norteamericano REVEAL (Registry to Evaluate Early and Long-term PAH Disease Management), que incluye la serie más amplia de pacientes pertenecientes a los distintos tipos del grupo 1 de HAP, ha desarrollado una escala de riesgo de fácil utilización, con parámetros modificables y no modificables, que permite la evaluación inicial y continuada de los pacientes, y predice la supervivencia al año^{13,14}. La escala incluye 19 variables y puntúa de 0 a 22 puntos. El riesgo se considera bajo si la puntuación es <7 y alto si es >10.

AVANCES EN hipertensión pulmonar

Las variables implicadas las podemos clasificar del modo siguiente:

- Variables demográficas: etiología de la HAP, edad, sexo, comorbilidades.
- Capacidad funcional: CF y TM6M.
- Disfunción del VD expresada en la exploración (presión arterial y frecuencia cardíaca en reposo), biomarcadores (BNP: péptido natriurético B), pruebas de imagen (derrame pericárdico) y valores hemodinámicos (resistencias vasculares pulmonares y PAD).
- Valor de la capacidad de difusión de monóxido de carbono.

En la tabla 2 se muestran las características de las ecuaciones elaboradas por los distintos grupos. En resumen, los principales registros comparten hallazgos similares, como la identificación de la CF y el TM6M como principales factores pronóstico en la HAP, seguidos en relevancia por los parámetros hemodinámicos.

Una medida fundamental en el estudio de los modelos de predicción es su capacidad de diferenciar a los individuos que sufrirán el episodio de interés de los que no. Para ello se utiliza el estadístico C¹⁴, que calcula la probabilidad de que, para un par de pacientes comparables elegidos al azar, el paciente con probabilidad de riesgo más alta experimente un episodio antes que el paciente con menor riesgo. Dicho coeficiente puede tomar valores entre -1 y +1; unas estimaciones cercanas a 1 identificarán mejor a los distintos pacientes con o sin probabilidad de experimentar un episodio¹⁵. Según lo expuesto, la ecuación REVEAL muestra una capacidad superior para discriminar entre pacientes de alto y bajo riesgo, comparada con la ecuación clásica del NIH (índice C: 0,772 frente a 0,588) o la ecuación del Registro Francés (índice C: 0,772 frente a 0,57), probablemente por el uso de mayor número

de covariables que pueden limitar algunos de los sesgos asociados a su derivación en casos incidentes y prevalentes¹⁴.

Si bien la aplicación de estas ecuaciones parece una buena herramienta en el manejo de los pacientes con HAP, son necesarios más estudios que demuestren su validez a largo plazo durante el seguimiento de la enfermedad, no sólo en los pacientes del grupo 1, sino en los pertenecientes al resto de grupos de la actual clasificación de la HP. De esta manera, se podrá evaluar de forma individualizada el pronóstico a corto y a largo plazo de cada paciente.

Conclusiones

Para mejorar la supervivencia de la HP hay que evaluar a los enfermos de manera continuada y, para ello, se dispone en la actualidad de marcadores clí-

Tabla 2. Ecuaciones de pronóstico en la hipertensión arterial pulmonar

	Población de estudio	Periodo de reclutamiento	Variables	Resultados	Validación	Índice C
Registro Francés	Idiopática, hereditaria y asociada a anorexígenos n= 190 (29% incidentes y 71% prevalentes)	2002-2003	TM6M, sexo, GC	Supervivencia a los 3 años del diagnóstico	Sí, prospectiva en cohortes de ensayos clínicos y en población REVEAL	0,57
PHC	Idiopática, hereditaria y asociada a anorexígenos n= 282 (incidentes y prevalentes)	1991-2007	PAPm, PAD, IC	Supervivencia a largo plazo	Sí, prospectiva en cohortes de ensayos clínicos	No calculado
Registro REVEAL	HAP grupo 1 n= 2.716 (14% incidentes y 86% prevalentes)	2006-2009	Edad, etiología, sexo, insuficiencia renal, PAS, FC, CF, TM6M, BNP o NT-proBNP, PAD, RVP, derrame pericárdico, DLCO	Supervivencia al año	Validación prospectiva en población incidente del REVEAL, en población registro francés	0,772
Registro del Reino Unido	HAP grupo 1 (excepto CC) n= 182 (casos incidentes)	2000-2009	Edad, etiología, sexo, TM6M, PAD y GC	Supervivencia a largo plazo	Retrospectiva, en una cohorte independiente del registro (casos idiopáticos y hereditarios)	No calculado

BNP: péptido natriurético tipo B; CC: cardiopatía congénita; CF: clase funcional; DLCO: capacidad de difusión de monóxido de carbono; FC: frecuencia cardíaca; GC: gasto cardíaco; IC: índice cardíaco; HAP: hipertensión arterial pulmonar; NT-proBNP: propéptido natriurético cerebral N-terminal; PAD: presión de aurícula derecha; PAPm: presión media de la arteria pulmonar; PAS: presión arterial sistólica; PHC: Pulmonary Hypertension Connection Registry de Chicago; REVEAL: Registry to Evaluate Early and Long-term PAH Disease Management; RVP: resistencias vasculares pulmonares; TM6M: test de marcha de 6 minutos.

nicos, biológicos, hemodinámicos y de pruebas de imagen, que conjugados en forma de ecuaciones de predicción permiten una evaluación pronóstica global y segura de cada paciente. Las guías actuales recomiendan su manejo, ya que su aplicación, tanto en el momento del diagnóstico como durante el seguimiento, constituye una herramienta más en la valoración multidimensional de la enfermedad que permite dirigir e individualizar la estrategia terapéutica con el fin de mejorar los resultados a largo plazo.

Bibliografía

- Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J.* 2015; 46: 903-975.
- Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, Frantz R, Foreman AJ, Coffey CS, et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2010; 122: 164-172.
- D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med.* 1991; 115: 343-349.
- Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M, et al. Clinical correlates and prognostic significance of six minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension: comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 161: 487-492.
- Fijalkowska A, Kurzyna M, Torbicki A, Sze-wczyk G, Florczyk M, Pruszczyk P, et al. Serum N terminal brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. *Chest.* 2006; 129: 1.313-1.321.
- Raymond R, Hinderliter AL, Willis PW, Ralph D, Caldwell EJ, Williams W, et al. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39: 1.214-1.219.
- Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, Houston-Harris T, Hemnes AR, Borlaug BA, et al. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 174: 1.034-1.041.
- Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, Bailey KR, McGoon MD, Tajik AJ, et al. Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr.* 1996; 9: 838-847.
- Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation* 2010; 122: 156-163.
- Humbert M, Sitbon O, Yaici A, et al. Survival in incident and prevalent cohort of patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2011; 36: 549-555.
- Thenappan T, Shah S.J, Rich S, Tian L, Archer SL, Gomberg-Maitland M. Survival in pulmonary arterial hypertension: a reappraisal of the NIH risk stratification equation. *Eur Respir J.* 2010; 35: 1.079-1.087.
- Nicola Lee WT, Ling Y, Sheares KK, Pepke-Zaba J, Peacock AJ, Johnson MK. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension in the UK. *Eur Respir J.* 2012; 40(3): 604-611.
- Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, Frantz RP, Foreman AJ, Coffey CS, et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation.* 2010; 122: 164-172.
- Benza RL, Gomberg-Maitland M, Frost AE, Frantz RP, Humbert M, McGoon MD. Development of prognostic tools in pulmonary arterial hypertension: lessons from modern day registries. *Thromb Haemost.* 2012; 108(6): 1.049-1.060.
- Pencina MJ, D'Agostino RB. Overall C as a measure of discrimination in survival analysis: model specific population value and confidence interval estimation. *Stat Med.* 2004; 23: 2.109-2.123.

Edita:



©2016 EDICIONES MAYO, S.A.
Aribau, 168-170
08036 Barcelona

C/ López de Hoyos, 286
28043 - Madrid

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