

Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado  
Medikuntzako Gradua / Grado en Medicina

# **Estratificación de riesgo de la Hipertensión Arterial Pulmonar. Revisión de la bibliografía y análisis de casos en el Hospital Universitario Donostia.**

Egilea /Autor:  
**Oihana Redin Palacios**

Zuzendariak / Directores:  
**Juan Ramón Beramendi Calero**  
**Irene Rilo Miranda**

## RESUMEN

La hipertensión arterial pulmonar es una enfermedad crónica de mal pronóstico. El tratamiento se establece en base a la estratificación de riesgo. No existe ningún parámetro que pueda determinar el riesgo por sí mismo. Por ello, se han generado diversos modelos de estratificación, entre ellos, la calculadora REVEAL y las tablas de estratificación de la Guía de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología y de la Sociedad Respiratoria Europea.

El objetivo de esta revisión es conocer dichos modelos de estratificación y los parámetros que se emplean en ellos. También se ha realizado una revisión de los pacientes actualmente en tratamiento en el Hospital Universitario de Donostia. Se trata de una muestra pequeña (N=28), en la que se ha analizado el grupo de riesgo al que pertenece cada uno de los pacientes y el tipo de tratamiento al que está siendo sometido.

Se concluye que la estratificación es una herramienta imprescindible y que según las nuevas pautas de la Guía clínica Europea del 2022 puede haber pacientes infratratados en el Hospital Donostia. Por ello, de cara a futuro, sería importante analizar las causas del infratratamiento y en caso de ser necesario escalar el tratamiento para mejorar el pronóstico de los pacientes.

## ÍNDICE

1.	Introducción .....	1
2.	Metodología .....	1
2.1.	Diseño .....	1
2.2.	Búsqueda .....	1
3.	Abreviaturas .....	2
4.	Marco teórico .....	3
4.1.	Epidemiología .....	4
4.2.	Mecanismos patogénicos .....	5
4.3.	Diagnóstico .....	6
4.3.1.	Presentación clínica.....	6
4.3.2.	Electrocardiograma (ECG).....	7
4.3.3.	Radiografía (RX) de tórax.....	7
4.3.4.	Pruebas de función pulmonar.....	7
4.3.5.	Ecocardiografía transtorácica (ETT).....	8
4.3.6.	Gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión.....	8
4.3.7.	Tomografía computarizada (TC).....	8
4.3.8.	Angiografía: .....	9
4.3.9.	Resonancia magnética (RMN).....	9
4.3.10.	Analítica de sangre, orina y heces.....	9
4.3.11.	Ecografía abdominal .....	9
4.3.12.	Prueba de esfuerzo cardiopulmonar.....	10
4.3.13.	Cateterismo cardiaco derecho (CCD) .....	10
4.4.	Algoritmo diagnóstico.....	10
4.5.	Tratamiento .....	12
5.	Estratificación de riesgo.....	14
5.1.	Registros.....	15
5.2.	Modelos de estratificación .....	16

5.2.1. Calculadora de riesgo REVEAL .....	16
5.2.2. Guía de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y Sociedad Respiratoria Europea (ERS).....	18
5.2.3. Modelos derivados de las guías de la ESC y ERS .....	23
5.2.4. Fuerza predictiva y comentario.....	25
5.3. Discusión de parámetros .....	28
5.3.1. Edad.....	28
5.3.2. Clase funcional de la Organización Mundial de la Salud (CF-OMS)....	28
5.3.3. Prueba 6MWT/caminata de 6 minutos.....	28
5.3.4. Prueba de esfuerzo cardiopulmonar .....	29
5.3.5. Resonancia magnética (RMN) cardiaca.....	29
5.3.6. Tomografía computarizada (TC).....	30
5.3.7. Rayos X (RX).....	30
5.3.8. Ecografía transtorácica.....	31
5.3.9. Biomarcadores sanguíneos.....	31
5.3.10. Cateterismo cardiaco derecho .....	33
5.3.11. Perspectiva del paciente/calidad de vida del paciente.....	33
6. Revisión de casos Hospital Donostia .....	34
7. Discusión.....	38
8. Conclusiones .....	41
9. Bibliografía .....	42

## 1. INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial pulmonar es una enfermedad crónica de mal pronóstico. El tratamiento se establece en base a la estratificación de riesgo. Dicha estratificación se basa en diferentes modelos. El objetivo de esta revisión es conocer dichos modelos de estratificación y los parámetros que se emplean en ellos. Finalmente, se realizará una revisión de los pacientes actualmente en tratamiento en el Hospital Universitario Donostia.

## 2. METODOLOGIA

### 2.1. DISEÑO

En primer lugar, se ha realizado una revisión del conocimiento actual acerca de la hipertensión pulmonar en adultos. Una vez establecido el marco teórico, se ha realizado una búsqueda bibliográfica enfocada en la estratificación de riesgo en dicha patología.

Por último, se ha realizado un estudio transversal de los pacientes adultos (>18 años) actualmente en tratamiento para hipertensión arterial pulmonar en nuestro Hospital, analizando el grupo de riesgo al que pertenecen.

### 2.2. BÚSQUEDA

La búsqueda se ha realizado en las bases de datos Pubmed, Up to Date y Dynamed. Las palabras clave empleadas en la búsqueda han sido “Hipertensión arterial pulmonar” (MeSH Unique ID: D000081029), “Estratificación riesgo” y se ha insertado el operador boreal “AND”. La búsqueda fue realizada en noviembre de 2022. La estrategia de búsqueda empleada se muestra en la **Figura 1**.

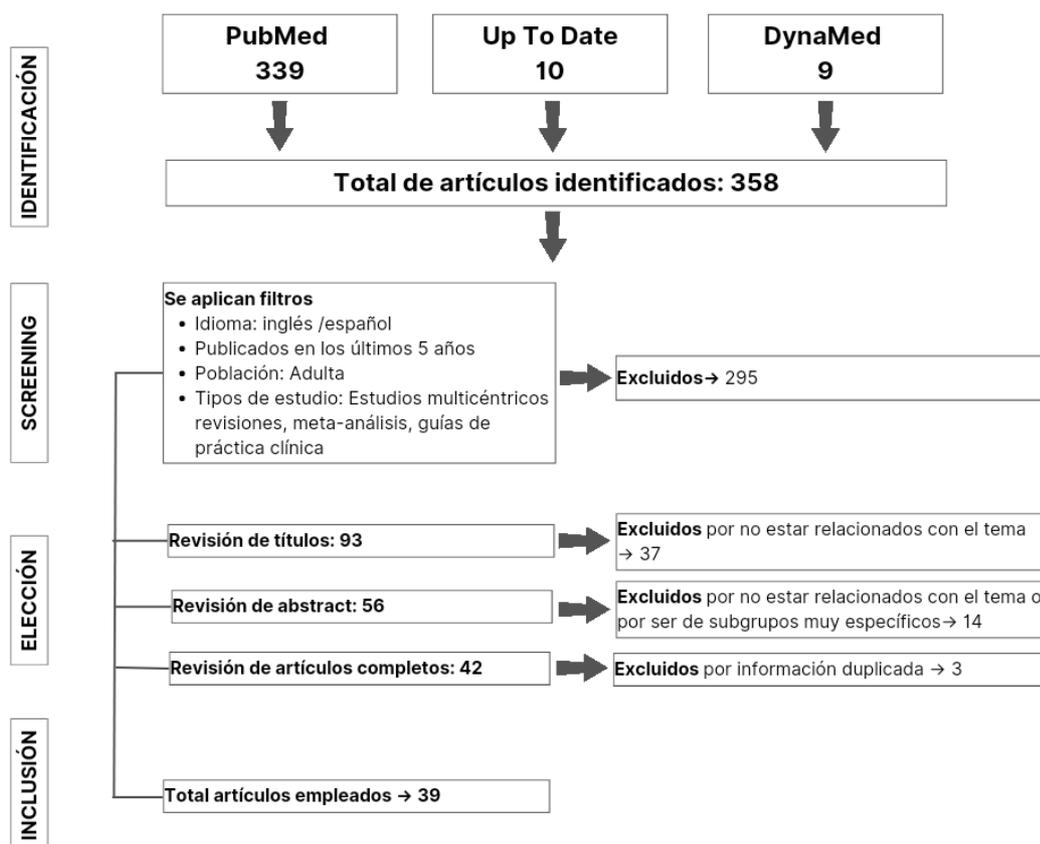


Figura 1. Estrategia de búsqueda.

### 3. ABREVIATURAS

AP: Arteria pulmonar

ARE: antagonistas de los receptores de la endotelina

BCC: bloqueadores de los canales de calcio

CCD: Cateterismo cardiaco derecho

CF-OMS: Clase funcional de la Organización Mundial de la Salud

DCLO: capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono

ECG: Electrocardiograma

ETC: Enfermedades del tejido conectivo

ETT: Ecocardiografía transtorácica

HAP: Hipertensión arterial pulmonar

HAPH: HAP hereditaria

HAPI: HAP idiopática

HP: hipertensión pulmonar  
HTP: Hipertensión portal/hipertensión portopulmonar  
IC: índice cardiaco  
PAD: presión aurícula derecha  
PAPm: presión arterial pulmonar media  
PAS: presión arterial sistólica  
PDE5I: inhibidor de la fosfodiesterasa 5  
RMN: Resonancia magnética  
RVP: resistencia vascular pulmonar  
RX: Radiografía  
TAPSE: desplazamiento sistólico del anillo tricuspídeo  
TC: Tomografía computarizada  
VD :ventrículo derecho  
VRT: velocidad máxima de regurgitación tricuspídea

#### **4. MARCO TEÓRICO**

La hipertensión pulmonar (HP) es una enfermedad que se caracteriza por una presión arterial pulmonar elevada y que se define como una presión arterial pulmonar media (PAPm)  $\geq 20$  mmHg en reposo (1). Esta definición fue modificada en el Sexto Simposio mundial sobre Hipertensión pulmonar en 2018, hasta entonces se definía como una PAPm  $\geq 25$  mmHg. En el simposio también se remarcó la necesidad de subclasificar la HP en precapilar, postcapilar y combinada, siendo la resistencia vascular pulmonar (RVP)  $> 2$  Unidades Wood lo que define la presencia de HP precapilar (2).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica la HP según su etiología en los siguientes grupos (1):

- Grupo 1: hipertensión arterial pulmonar (HAP)
- Grupo 2: hipertensión pulmonar secundaria a patología de corazón izquierdo
- Grupo 3: hipertensión pulmonar secundaria a patología respiratoria y/o hipoxemia
- Grupo 4: hipertensión pulmonar secundaria a obstrucción arterial

- Grupo 5: hipertensión pulmonar de origen indeterminado o multifactorial

Nuestro trabajo se centrará en la hipertensión pulmonar del grupo 1. Por lo que, a partir de ahora, sólo se hará referencia a este grupo.

Cuando hablamos de HP del grupo 1 hablamos de HP precapilar que por definición cuenta con las siguientes presiones: PAPm >20mmHg, RVP >2UW y presión de enclavamiento capilar pulmonar <15mmHg. Es una patología crónica e incurable de mal pronóstico (2).

Según la OMS se clasifica de la siguiente manera (1):

- HAP idiopática (HAPI)
- HAP hereditaria (HAPH)
- HAP inducida por fármacos o tóxicos
- HAP asociada a
  - Enfermedades del tejido conectivo (ETC)
  - Infección por VIH
  - Hipertensión portal/hipertensión portopulmonar (HTP)
  - Enfermedades cardíacas congénitas
  - Esquistosomiasis
- HAP que responde a bloqueadores de canales de calcio a largo plazo
- HAP con características de compromiso venoso o capilar (hemangiomatosis de capilares pulmonares, enfermedad veno-oclusiva pulmonar)
- HP persistente del síndrome del recién nacido

#### **4.1. EPIDEMIOLOGIA**

Se calcula que la prevalencia de HAP en Europa es de 15 a 60 por millón de habitantes y la incidencia anual estimada oscila entre 5 y 10 casos por millón de habitantes (3).

Se trata de una enfermedad que padecen tanto mujeres como hombres, aunque es más frecuente en mujeres de mediana edad (1).

Los últimos datos epidemiológicos apuntan a un aumento de la incidencia en pacientes > 65 años y con una distribución por sexo más equitativa (4).

En algunas bases de datos se ve que en los últimos años tanto las hospitalizaciones como la mortalidad de esta patología van en descenso (1). Estos hallazgos pueden guardar relación con una mayor implicación en el ámbito de la investigación y con un diagnóstico más precoz.

## 4.2. MECANISMOS PATOGENICOS

La presión arterial pulmonar se calcula de la siguiente manera:

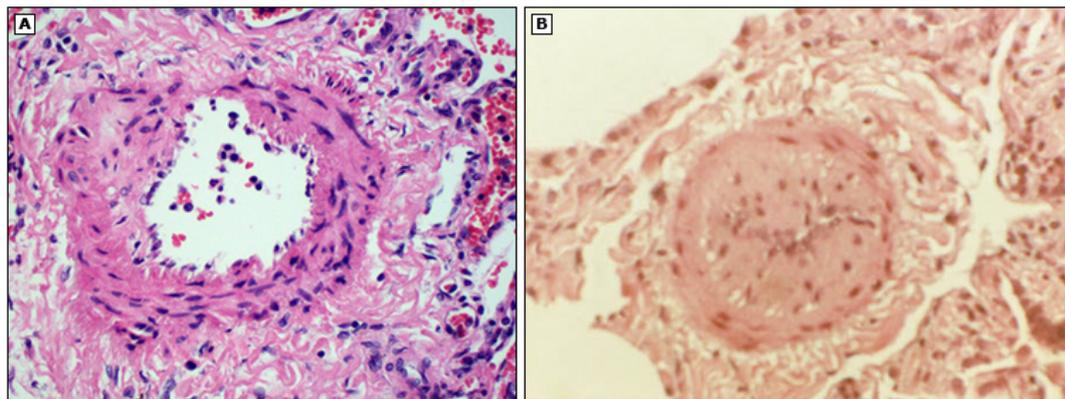
Presión arterial pulmonar media = (Gasto cardiaco ventrículo derecho × Resistencia vascular pulmonar) + Presión de oclusión alveolar pulmonar.

Cada una de las variables de la fórmula anterior puede aumentar en diferentes situaciones clínicas, lo que puede derivar en el aumento de la presión arterial pulmonar.

A nivel microscópico la HAP se trata de una vasculopatía proliferativa, donde se producen vasoconstricción, hiperplasia e hipertrofia de las tres capas de la pared vascular, fibrosis y microtrombosis, como se puede observar en la **Figura 2** (1). Es decir, se trata de una disfunción endotelial que conlleva la remodelación vascular. Esto provoca un aumento de la presión arterial pulmonar y de la resistencia vascular (5).

El ventrículo derecho (VD) se va adaptando al incremento crónico de la poscarga para poder conservar la función, para ello, aumenta su contractilidad mediante la hipertrofia. Este mecanismo acaba siendo insuficiente, por lo que comienza a dilatarse y acaba siendo disfuncionante (6).

El conocimiento de la función del VD es clave en esta patología. Por un lado, no cabe duda de que el estado clínico y el pronóstico de los pacientes dependen de la capacidad del VD para adaptarse al aumento de la postcarga y poder mantener así el gasto cardíaco (5) y por otro, es importante conocer que el deterioro de del VD precede a las manifestaciones clínicas (7).



**Figura 2. Imágenes microscópicas de una arteriola pulmonar en una paciente con hipertensión arterial pulmonar.** En la imagen A se observa hiperplasia de la íntima e hipertrofia de la media. En la imagen B se muestra la oclusión arteriolar. (1).

### 4.3. DIAGNÓSTICO

#### 4.3.1. Presentación clínica

La aparición de síntomas en la HP se relaciona con la disfunción del VD. Los síntomas iniciales suelen ser la disnea de esfuerzo y la fatiga. Conforme avanza la enfermedad pueden darse bendorpnea (disnea que se produce tras la flexión anterior del tronco), palpitaciones, hemoptisis, náuseas y distensión abdominal producidas por el ejercicio y aumento de peso por retención de líquidos.

Aunque es menos frecuente, pueden aparecer síntomas producidos por la dilatación de la arteria pulmonar como dolor torácico de esfuerzo por compresión dinámica de la coronaria izquierda, disfonía por compresión del nervio laríngeo recurrente izquierdo y tos, sibilancias, atelectasias... por compresión bronquial (4).

Como se puede observar, son síntomas poco específicos, lo que contribuye al diagnóstico tardío de esta patología. De hecho, se estima que en más de un 20 % de los casos el diagnóstico se retrasa al menos 2 años desde el inicio de los síntomas. Muchas veces los síntomas se relacionan con otras patologías o con patología asociada a la edad (8).

En diferentes registros de HAP, incluyendo el registro español, se ha observado un tiempo medio entre el inicio de síntomas y el diagnóstico de 27 a 34 meses (9).

En la exploración física podrían encontrarse signos relacionados también con la insuficiencia ventricular derecha, como hepatomegalia, edema periférico, ascitis o derrame pleural. La esplenomegalia no es tan común, pero se puede observar en la HAP secundaria a esquistosomiasis o hipertensión porto pulmonar (8). Por ello, estos signos más que para realizar el diagnóstico de la patología pueden ser más interesantes para el diagnóstico etiológico (4).

#### **4.3.2. Electrocardiograma (ECG)**

En el ECG pueden observarse signos de hipertrofia ventricular derecha con bloqueo de rama derecha, aumento de la amplitud de la onda P en la derivación II (P pulmonale), desviación del eje hacia la derecha, dilatación de la aurícula derecha o disminución de la progresión de las ondas R en las derivaciones precordiales (8).

Sin embargo, es importante saber que un ECG normal no excluye el diagnóstico de HP (4).

#### **4.3.3. Radiografía (RX) de tórax**

En la RX de tórax se podría observar aumento del calibre de las arterias pulmonares, aumento del ventrículo derecho, dilatación de la aurícula derecha y derrame pleural (8). En la mayoría de los pacientes con HP se encuentran hallazgos anormales. Aun así, una RX normal no excluye el diagnóstico de HP (4).

#### **4.3.4. Pruebas de función pulmonar**

En el estudio inicial de la HP se recomienda realizar las siguientes pruebas: espirometría forzada, pletismografía corporal, capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono (DLCO) y gasometría arterial. Estas pruebas van dirigidas al diagnóstico etiológico y a la búsqueda de comorbilidades del paciente.

En el caso concreto de los pacientes con HAP, puede que estas pruebas no añadan mucha información y por lo tanto no sean tan importantes, ya que, pueden presentar todos los parámetros dentro de la normalidad o solo ligeramente alterados (4).

#### **4.3.5. Ecocardiografía transtorácica (ETT)**

La ETT proporciona información sobre la morfología y función del corazón, además se pueden realizar estimaciones de parámetros hemodinámicos. Mediante la ETT se busca observar signos de sobrecarga y disfunción del ventrículo derecho pero no existe un solo parámetro ecocardiográfico que por sí solo confirme la HP. Por ello, se emplea la ecocardiografía para asignar una probabilidad de padecer HP.

Se puede realizar una estimación de la PAP sistólica, pero para ello se precisa la presión de la aurícula derecha, cuya obtención puede ser bastante imprecisa. Por ello, las Guías de la Sociedad Europea de Cardiología (ECS) y de la Sociedad Europea Respiratoria (ERS) recomiendan el uso de la velocidad máxima de regurgitación tricuspídea (VRT) como parámetro clave para estimar la probabilidad de HP.

De todos modos, como la VRT puede subestimar o sobrestimar la HP, es necesario estimar la probabilidad teniendo en cuenta también otras variables morfológicas y funcionales que señalen sobrecarga del ventrículo derecho (4).

En conclusión, la ETT no es suficiente para confirmar el diagnóstico de HP, pero sí para estimar una probabilidad que será empleada en el algoritmo diagnóstico explicado en el apartado 4.4.

#### **4.3.6. Gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión**

Esta prueba se suele emplear para descartar o detectar HP tromboembólica crónica. En los pacientes con HAP suele ser normal, por lo que no aporta valor añadido (4).

#### **4.3.7. Tomografía computarizada (TC)**

En la TC se podría observar un aumento del calibre de las arterias pulmonares, aumento del ventrículo derecho, dilatación de la aurícula derecha y derrame pleural (8). No obstante, una TC normal no descarta HP. Es una prueba de imagen que está más dirigida al diagnóstico etiológico (4).

#### **4.3.8. Angiografía:**

Esta prueba se emplea sobre todo para detectar signos de embolia pulmonar, por lo que en la HAP no aporta valor más allá del diagnóstico diferencial (4).

#### **4.3.9. Resonancia magnética (RMN)**

La RMN evalúa de forma precisa y reproducible el tamaño, morfología y función cardíaca. Es sensible para detectar signos precoces de HP. Permite medir el flujo sanguíneo en la arteria pulmonar (AP) pero no existe un método establecido para estimar la PAP. Se trata de una prueba con un coste elevado y disponibilidad reducida por lo que su empleo en el diagnóstico no es muy extendido (4).

#### **4.3.10. Analítica de sangre, orina y heces**

No existe ninguna prueba de laboratorio específica de la HAP, sin embargo, como en diversas enfermedades cardiovasculares, suele cursar con niveles séricos de péptido natriurético cerebral (BNP) y prohormona N-terminal de BNP (NT-proBNP) elevados.

Este parámetro debe estudiarse dentro del contexto clínico del paciente, dado que, existen otras condiciones que también pueden aumentarlo como la edad avanzada, enfermedad renal crónica, sexo femenino, anemia, peso corporal y diabetes mellitus tipo II (10).

Por lo tanto, las analíticas, sobre todo son importantes para el diagnóstico etiológico, la serología con diferentes anticuerpos será útil para la HAP asociada a ETC, la analítica de orina y heces es necesaria para la detección de la esquistosomiasis y la serología del VIH para el diagnóstico de la HAP relacionada. Además, en caso de sospecha de HP las pruebas de función hepática también serán necesarias (8).

#### **4.3.11. Ecografía abdominal**

Esta prueba de imagen se realiza solo si se sospecha de hepatopatía o hipertensión portal (4).

#### 4.3.12. Prueba de esfuerzo cardiopulmonar

Los pacientes con HAP muestran un patrón típico en las pruebas de esfuerzo cardiopulmonar, pero la ausencia de dicho patrón no excluye el diagnóstico de HAP, por lo que es una prueba con poca validez para el diagnóstico (4).

#### 4.3.13. Cateterismo cardiaco derecho (CCD)

El CCD es el método de referencia para diagnosticar y clasificar la HP. Se recomienda el CCD en toda sospecha de HP para su correcto diagnóstico en un centro de referencia (4).

### 4.4. ALGORITMO DIAGNÓSTICO

El algoritmo consta de 3 pasos; sospecha, detección y confirmación.

El primer paso, ante la **sospecha** de HAP, será realizar un estudio básico que contenga historia clínica, exploración física, analítica de sangre y ECG.

Si tras los resultados se confirma una enfermedad pulmonar se le pondrá el tratamiento pertinente, en caso de no encontrar la causa y sospechando la etiología pulmonar se continuará el estudio con más pruebas.

Si tras el estudio básico continuamos con la sospecha de HP se pasa al segundo paso, la **detección**. Para ello, se pedirá una ETT (4).

En esta prueba se evalúa la probabilidad de tener HP en base a la VRT y otros parámetros como el tamaño, grosor y función del ventrículo derecho anormales.

Es necesario recordar que la HP puede existir pese a la inexistencia de dichos parámetros en la ETT. Por lo tanto, es una prueba que debe interpretarse dentro del contexto clínico del paciente. Así se dividen a los pacientes en tres grupos; baja, moderada y alta probabilidad de padecer HP (8). Los criterios se resumen en la **Tabla 1**.

**Tabla 1. Probabilidad de hipertensión pulmonar en base a criterios ecocardiográficos.** Tabla generada a partir de las Guías Europeas de HP del 2022. (4).

Probabilidad	VRT	Signos de sobrecarga de VD
Baja probabilidad de HP	$\leq 2.8\text{m/s}$	No
Probabilidad media de HP	$\leq 2.8\text{m/s}$	Presentes
	2.9-3.4m/s	No
Alta probabilidad de HP	$> 2.8\text{m/s}$	Presentes
	$> 3.4\text{m/s}$	Presentes/No

HP: Hipertensión pulmonar, VD: ventrículo derecho, VRT: velocidad máxima de regurgitación tricuspídea

En pacientes con resultado de probabilidad baja habrá que identificar otras causas diferentes a HP.

En casos de probabilidad intermedia o alta de HP, el tercer paso del algoritmo (**confirmación**) será la derivación a un centro de referencia, donde los pacientes de riesgo intermedio sin factores de riesgo pueden seguirse mediante ecocardiografía siempre que se mantengan estables. Y los pacientes con riesgo intermedio que tengan factores de riesgo o los de alto riesgo serán sometidos a CCD (4).

Realmente, no todos los grupos etiológicos precisan de un cateterismo para realizar el diagnóstico, ya que algunos pueden basarse en ciertos criterios clínicos que justifiquen la enfermedad subyacente del paciente que es capaz de generar por sí misma la HP. Sin embargo, el grupo 1, siempre precisa cateterismo, dado que, no puede explicarse de otra manera.

Por definición, se confirma el diagnóstico de HAP en el cateterismo derecho cuando la PAPm es  $\geq 20\text{mmHg}$  en decúbito y en reposo y la RVP  $\geq 2$  unidades Wood. Además se precisa el diagnóstico diferencial de otras etiologías de HP (8).

Por último, cabe destacar que ante la existencia parámetros que indiquen riesgo para la vida del paciente, este debe ser derivado a un centro de referencia en ese momento, sin tener que llevar a cabo todos los pasos del algoritmo (4).

## 4.5. TRATAMIENTO

Dentro de la HP, la HAP es el único grupo que tiene una terapia específica que no trata la causa de la hipertensión si no la propia hipertensión arterial pulmonar.

Esta entidad tiene factores que contribuyen a su progreso que son el aumento de vasoconstrictores como la endotelina y la disminución de vasodilatadores como el óxido nítrico y la prostaciclina (1). Por ello, la terapia específica va dirigida a estos factores. Son 4 grupos de fármacos;

- Análogos de la prostaciclina
- Antagonistas de los receptores de la endotelina (ARE)
- Potenciadores del monofosfato de guanosina cíclica con óxido nítrico
- Bloqueadores de los canales de calcio (BCC)

Antes de empezar con el tratamiento es muy importante asegurarse de que se trata de HP del grupo 1, habiendo descartado los demás grupos, ya que, estas terapias en otros tipos de HP pueden ser perjudiciales.

A continuación, se realizarán las pruebas de vasorreactividad aguda. Estas pruebas están dirigidas a identificar un pequeño porcentaje (10%) de pacientes con HAP que puedan responder a la terapia con bloqueadores de calcio.

No se pueden someter a esta prueba a pacientes con una presión arterial sistólica (PAS) < 90mmHg, índice cardiaco (IC) < 2L/min/m<sup>2</sup> y Clase funcional de la Organización Mundial de la Salud (CF-OMS) IV.

La prueba consiste en administrar un vasodilatador de acción corta como el óxido nítrico, epoprostenol, adenosina o iloprost y medir la respuesta hemodinámica mediante un CCD.

Esta prueba será positiva si la PAPm disminuye entre 10 y 40 mmHg, el gasto cardiaco aumenta o no padece cambios y la PAS no sufre reducciones o son mínimos.

Cuando la prueba de vasorreactividad aguda es positiva se realiza una prueba inicial con el grupo de fármacos BCC, donde aproximadamente el 50% de los positivos responde a esta terapia, por lo que serán tratados con este grupo de fármacos.

Pacientes no vasorreactivos o vasorreactivos sin respuesta a los BCC se van a tratar según el grupo de riesgo al que pertenezcan (11). La estratificación de riesgo está expuesta en el próximo apartado, pero es importante saber que en la evaluación inicial se realiza una estratificación en la que existen 3 grupos de riesgo; bajo, intermedio y alto. De este modo, las Guías de la ECS y ERS defienden desde 2009 un enfoque de tratamiento orientado a objetivos (12, 13), en concreto, orientado a pertenecer al grupo de bajo riesgo.

Esto se debe a que se ha observado que el pronóstico de pacientes que pertenecían a grupos de riesgo intermedio/alto y que han descendido a bajo riesgo durante el seguimiento, tienen el mismo pronóstico que los que pertenecían a bajo riesgo desde el principio. Al igual que pacientes pertenecientes a grupos de bajo riesgo que han ascendido a grupos de mayor riesgo durante el seguimiento tienen el mismo riesgo que estos últimos.

Resumiendo, el objetivo es conseguir reubicar a los pacientes de grupos de riesgo intermedio/alto en el grupo de bajo riesgo lo antes posible mediante el tratamiento con idea de mejorar su pronóstico (12, 14).

Conociendo esto, se sugiere que un tratamiento temprano agresivo puede ser beneficioso (12, 13, 15). De hecho, aunque se pertenezca al grupo de bajo riesgo, la monoterapia está prácticamente en desuso (14), siendo únicamente necesario considerarla ante las siguientes situaciones; infección por VIH, hipertensión portal o cardiopatía congénita no corregida, hemangiomatosis capilar pulmonar, HAP muy leve, HAPI en > 75 años con factores de riesgo de insuficiencia cardíaca o que tengan contraindicación para la terapia de combinación oral (16).

Se recomienda el siguiente tratamiento:

- Grupo de riesgo bajo e intermedio: tratamiento oral combinado de ARE y un fármaco dirigido al óxido nítrico, típicamente un inhibidor de la fosfodiesterasa 5 (PDE5I).
- Grupo de alto riesgo: triple terapia compuesta por el tratamiento oral combinado empleado en los otros grupos y un análogo de la prostaciclina como epoprostenol intravenoso o treprostinil intravenoso o subcutáneo.

En estos pacientes deben realizarse revisiones periódicas, en las que es fundamental reestratificar al paciente. La reestratificación consta de 4 grupos de riesgo y en función del nuevo grupo de riesgo asignado se tomarán las decisiones terapéuticas según las recomendaciones de las guías de práctica clínica:

- Grupo de bajo riesgo: continuar con el mismo tratamiento
- Grupo de riesgo intermedio-bajo: añadir un análogo de la prostaciclina o cambiar el PDE5I por un estimulador de la guanilato ciclasa.
- Grupos de riesgo intermedio-alto y alto: añadir un análogo de la prostaciclina y/o valorar el trasplante de pulmón.

Finalmente, cabe añadir que la anticoagulación, oxigenoterapia y medicación cardiovascular no tienen indicaciones para esta entidad, se precisan más ensayos clínicos para poder tener datos sobre utilidad y seguridad. Los diuréticos pueden ser necesarios para la retención de líquidos asociada a la insuficiencia cardíaca derecha y la actividad física será recomendada solo en pacientes clínicamente estables (4).

## **5. ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO**

La estratificación del riesgo nos permite conocer el pronóstico, seleccionar opciones de tratamiento, monitorizar la respuesta al mismo y vigilar la evolución de la enfermedad (14), por ello, es muy importante que se realice mediante factores que tengan implicación pronóstica, ya que, va a tener una repercusión directa sobre la supervivencia del paciente.

No existe una sola variable que pueda determinar el riesgo del paciente por sí sola (17), por lo que, se han generado diferentes modelos o calculadoras de riesgo en los

últimos años. Siendo el objeto de estudio de este trabajo la estratificación de riesgo, primero se expondrán estas herramientas y después se discutirán cada una de las variables.

## **5.1. REGISTROS**

En los últimos años se han desarrollado diferentes herramientas para evaluar el riesgo de mortalidad en los pacientes con HAP y estas herramientas se han creado a partir de grandes registros clínicos. Por lo tanto, es importante subrayar que los registros han sido herramientas muy útiles a pesar de los diferentes sesgos que han tenido.

Se ha observado que la epidemiología de esta patología está cambiando, la mediana de edad antes era de 36 años, mientras que ahora está en torno a los 67. Es probable que esto se deba a un sesgo. De hecho, la mayoría de los registros atribuyen estos cambios a la mejora en la atención al paciente, a la conciencia de la HAP dentro de la comunidad científica, la capacidad de detección ecocardiográfica... en lugar de un cambio fenotípico de la enfermedad en sí.

Además, la mayoría de registros incluye pacientes incidentes y prevalentes al mismo tiempo, lo que también puede conllevar sesgos en la determinación de la supervivencia.

El primer registro lo creó el Instituto Nacional de Salud (NIH) de EEUU en 1980. Fue con el que se creó la primera herramienta de estratificación de riesgo, que actualmente está en desuso.

Con los años se han ido creando muchos más registros; entre los más empleados para crear herramientas de estratificación de riesgo están el registro francés creado en 2006, el registro sueco en 2008, el registro REVEAL (Registry to Evaluate Early and Long-Term PAH Disease Management) en 2010 y los registros COMPERA (Comparative prospective registry of newly initiated therapies for pulmonary hypertension), español y el de Reino Unido en 2012.

En concreto, las tablas de estratificación de riesgo de las Guías Europeas se han validado con el registro sueco, COMPERA y el francés. La calculadora REVEAL de

los EEUU ha sido validada con los registros Francés, Reino Unido y Español. El modelo de riesgo francés está validado con el registro REVEAL (9).

## 5.2. MODELOS DE ESTRATIFICACIÓN

### 5.2.1. Calculadora de riesgo REVEAL

La calculadora de riesgo REVEAL se trata de una herramienta desarrollada en el año 2012 por Benza et al. (18). Consta de 12 parámetros modificables y no modificables que se muestran en la **Tabla 2**.

**Tabla 2. Calculadora REVEAL.** Calculadora para la estratificación de riesgo de HAP. Modificada del artículo Weatherald J et al. (14).

Parámetros/variables/pruebas		Puntuación
HP Grupo 1 de la OMS	HAP asociada a ETC	+1
	HAP asociada a HTP	+2
	HAPH	+2
Demografía	Hombre >60 años	+2
Comorbilidades	Insuficiencia renal	+1
CF-OMS	I	-2
	III	+1
	IV	+2
Signos vitales	PAS < 110 mmHg	+1
	FC > 92 lpm	+1
6MWT	≥ 440m	-1
	< 165m	+1
BNP	< 50 ng/l	-2
	> 180 ng/l	+1
Ecocardiografía	Derrame pericárdico	+1
Pruebas de función respiratoria	DLCO ≥ 80%	-1
	DLCO ≤ 32%	+1
CCD	PAD > 20 mmHg en 1 año	+1
	RVP > 32 WU	+2
TOTAL: suma de todas las puntuaciones + 6	< 8: Bajo riesgo 8-9: Riesgo intermedio-alto ≥ 10: Riesgo alto-muy alto	

HAP: hipertensión arterial pulmonar, HP: hipertensión pulmonar, ETC: enfermedad tejido conectivo, HTP: hipertensión portopulmonar, HAPH: hipertensión arterial pulmonar hereditaria, PAS: presión arterial sistólica, FC: frecuencia cardiaca, DLCO: capacidad de difusión del monóxido de carbono, CCD: cateterismo cardiaco derecho, PAD: presión aurícula derecha, RVP: resistencia vascular pulmonar.

En la evaluación inicial al diagnóstico, con la puntuación total obtenida por la calculadora, se asigna al paciente a un grupo de riesgo de mortalidad en un año. Como se observa en la tabla existen los grupos de riesgo bajo, intermedio-alto y alto-muy alto. Aplicando esta herramienta en el seguimiento, se obtiene también la estimación de riesgo de mortalidad en el próximo año. Con el tiempo se fue validando y se observó que este modelo es capaz de predecir el pronóstico a los 5 años únicamente cuando se aplica en el momento del diagnóstico (19).

En el año 2019 Benza et al. publicaron la calculadora REVEAL 2.0, donde añaden las hospitalizaciones en los últimos 6 meses y la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) a los criterios y cambian algún punto de corte (18), como se observa en la **Tabla 3**. Esta calculadora añade significación estadística al empeoramiento clínico y no solo al riesgo de mortalidad (20).

Las modificaciones en la puntuación son más importantes que la puntuación inicial. Sin embargo, una limitación importante de esta calculadora es que requiere muchas variables, siendo poco útil en el contexto clínico diario, por ello, existe la tendencia de minimizar las variables e intentar emplear aquellas no invasivas para facilitar la práctica clínica, además parece que puedan tener resultados similares (14).

Así en 2021 Benza et al. publican la calculadora REVEAL Lite 2, que se trata de la versión abreviada de la calculadora REVEAL 2.0 (18). Esta calculadora incluye 6 variables no invasivas; CF-OMS, 6MWT (six-minute walk test/prueba de caminata de 6 minutos), frecuencia cardiaca, presión arterial, BNP y función renal. Los autores concluyen que es un modelo preciso para los pacientes de bajo riesgo en el seguimiento, y que sin embargo, para otros grupos todavía se necesitan medidas invasivas (20). Es destacable que este modelo continua siendo preciso en caso de que falte una variable pero en el momento que falten dos ya no lo es (4).

**Tabla 3. Calculadora REVEAL 2.0.** Calculadora para la estratificación de riesgo de HAP. Modificada del artículo Weatherald J et al. (14).

Parámetros/variables/pruebas	Puntuación	
HP Grupo 1 de la OMS	HAP asociada a ETC	+1
	HAP asociada a HTP	+3
	HAPH	+2
Demografía	Hombre >60 años	+2
Comorbilidades	TFGe <60ml/min/1.73m <sup>2</sup> / presencia de Insuficiencia renal	+1
CF-OMS	I	-1
	III	+1
	IV	+2
Hospitalizaciones	Hospitalizaciones por cualquier causa < 6 meses	+1
Signos vitales	PAS<110 mmHg	+1
	FC> 96 lpm	+1
6MWT	≥ 440m	-2
	320-440m	-1
	<165m	+1
BNP/ NT-proBNP	BNP <50 ng/l / NT-proBNP <300 ng/l	-2
	BNP 200-799 ng/l	+1
	BNP ≥800 ng/l / NT-proBNP ≥1100 ng/l	+2
Ecocardiografía	Derrame pericárdico	+1
Pruebas de función respiratoria	DLCO < 40%	+1
CCD	PAD >20mmHg en 1 año	+1
	RVP <5WU	-1
TOTAL: suma de todas las puntuaciones + 6	<8: Bajo riesgo 8-9: Riesgo intermedio-alto ≥ 10: Riesgo alto-muy alto	

HAP: hipertensión arterial pulmonar, HP: hipertensión pulmonar, ETC: enfermedad tejido conectivo, HTP: hipertensión portopulmonar, HAPH: hipertensión arterial pulmonar hereditaria, PAS: presión arterial sistólica, FC: frecuencia cardíaca, DLCO: capacidad de difusión del monóxido de carbono, CCD: cateterismo cardiaco derecho, PAD: presión aurícula derecha, RVP: resistencia vascular pulmonar.

### 5.2.2. Guía de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y Sociedad Respiratoria Europea (ERS)

En el año 2015 la ESC y ERS publicaron una Guía clínica para la hipertensión pulmonar. En ella, se estratifica a los pacientes en tres grupos de riesgo empleando parámetros clínicos, imágenes, parámetros hemodinámicos, capacidad de ejercicio y marcadores bioquímicos:

- Bajo riesgo: se estima mortalidad <5% en 1 año.

- Riesgo intermedio: mortalidad 5-10% en 1 año.
- Alto riesgo: mortalidad >10% en 1 año.

Los valores de corte están basados en opiniones de expertos, por lo que, es muy importante individualizar el riesgo de cada paciente a la hora de tomar decisiones terapéuticas (21).

Esta Guía se actualizó en el año 2022. La principal diferencia con la guía anterior radica en la mortalidad estimada al año, puesto que, existen nuevos datos que han permitido observar un riesgo de muerte mayor a lo que se había estimado en los grupos de riesgo intermedio y alto. Así, se estima que el riesgo de mortalidad en un año es del 5-20% para el grupo de riesgo intermedio y >20% para el de alto riesgo (4). Además durante estos años los puntos de corte que previamente estaban basados en opiniones de expertos se han ido validando en diferentes estudios retrospectivos, existiendo todavía la necesidad de validarlos en estudios prospectivos (15). De este modo, de las Guías del 2015 al 2022 cambia algún punto de corte y también se añaden nuevos parámetros a la evaluación, como podrá observarse en la **Tabla 4** y **Tabla 5** (4).

También cabe destacar que, en el año 2022, aunque no se añadan a las tablas de estratificación, se mencionan las medidas de resultados comunicadas por los pacientes, que se trata de cuestionarios que recogen la experiencia del propio paciente acerca de su calidad de vida relacionada con la salud, que se han validado y son sensibles al estado de riesgo. Son una medida infrutilizada aunque ya se hayan creado instrumentos específicos para la HAP como CAMPHOR (Cambridge Pulmonary Hypertension outcome review), emPHasis-10 y PAH-SYMPACT (Pulmonary Arterial Hypertension Symptoms and Impact Questionnaire) (4).

La ECS y ERS recomiendan realizar una evaluación integral del paciente en un centro de referencia, además de realizar la estratificación de riesgo que se muestra en la **Tabla 4** y **Tabla 5** (17).

**Tabla 4. Estratificación de riesgo de la HAP según la Guía clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y Sociedad Respiratoria Europea (ERS) de 2015.** Modificado a partir de las Guías Europeas de HP del 2015. (21).

Determinantes pronósticos (Mortalidad estimada en 1 año)	Bajo riesgo (<5%)	Riesgo intermedio (5-10%)	Alto riesgo (>10%)
Signos de fallo cardiaco derecho	No	No	Presentes
Progresión de síntomas	No	Lento	Rápido
Síncope	No	Ocasional	Repetido
CF-OMS	I-II	III	IV
6MWT	>440m	165-440m	<165m
Prueba de esfuerzo cardiopulmonar	VO2 max >15ml/min/kg Pendiente VE/VCO2 <36	VO2 max: 11-15 ml/min/kg Pendiente VE/VCO2: 36-44,9	VO2 max <11ml/min/kg Pendiente VE/VCO2 >45
Niveles plasmáticos de BNP/NT-proBNP	BNP <50ng/l NT-proBNP <300ng/l	BNP: 50-300ng/l NT-proBNP: 300-1400ng/l	BNP >300ng/l NT-proBNP: >1400ng/l
Imagen (Ecocardiografía/RM)	Área AD <18cm <sup>2</sup> Sin derrame pericárdico	Área AD: 18-26cm <sup>2</sup> Sin o con mínimo derrame pericárdico	Área AD >26cm <sup>2</sup> Con derrame pericárdico
Hemodinámica	PAD <8mmHg IC ≥2,5l/min/m <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> > 65%	PAD: 8-14mmHg IC ≥2-2,4l/min/m <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> : 60-65%	PAD >14mmHg IC < 2l/min/m <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> <60%

HAP: hipertensión arterial pulmonar, HP: hipertensión pulmonar, CF-OMS: clase funcional de la Organización Mundial de la Salud, 6MWT: prueba de caminata de 6 minutos, VO2 max: consumo máximo de oxígeno, VE/VCO2: equivalentes ventilatorios de dióxido de carbono, AD: aurícula derecha, PAD: presión aurícula derecha, IC: índice cardiaco, SvO<sub>2</sub>: saturación de oxígeno venoso mixto.

**Tabla 5. Estratificación de riesgo de la HAP según la Guía clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y Sociedad Respiratoria Europea (ERS) de 2022. Modelo de 3 estratos.** Modificado a partir de las Guías Europeas de HP del 2022. (4).

Determinantes pronósticos (Mortalidad estimada en 1 año)	Bajo riesgo (<5%)	Riesgo intermedio (5-20%)	Alto riesgo (>20%)
Signos de fallo cardiaco derecho	No	No	Presentes
Progresión de síntomas	No	Lento	Rápido
Síncope	No	Ocasional	Repetido
CF-OMS	I-II	III	IV
6MWT	>440m	165-440m	<165m
Prueba de esfuerzo cardiopulmonar	VO2 max >15ml/min/kg Pendiente VE/VCO2 <36	VO2 max: 11-15 ml/min/kg Pendiente VE/VCO2: 36-44	VO2 max <11ml/min/kg Pendiente VE/VCO2 >44

Determinantes pronósticos (Mortalidad estimada en 1 año)	Bajo riesgo (<5%)	Riesgo intermedio (5-20%)	Alto riesgo (>20%)
Niveles plasmáticos de BNP/NT-proBNP	BNP <50ng/l NT-proBNP <300ng/l	BNP: 50-800ng/l NT-proBNP: 300-1100ng/l	BNP >800ng/l NT-proBNP: >1100ng/l
Ecocardiografía	Área AD <18cm <sup>2</sup> TAPSE/PAPs >0,32 mm/mmHg Sin derrame pericárdico	Área AD: 18-26cm <sup>2</sup> TAPSE/PAPs: 0,19-0,32 mm/mmHg Con derrame pericárdico leve	Área AD >26cm <sup>2</sup> TAPSE/PAPs <0,19 mm/mmHg Con derrame pericárdico moderado-severo.
RM	FEVD >54% IVS >40mL/m <sup>2</sup> IVTSVD <42 mL/m <sup>2</sup>	FEVD: 37-54% IVS 26-40mL/m <sup>2</sup> IVTSVD I: 42-54 mL/m <sup>2</sup>	FEVD <37% IVS <26mL/m <sup>2</sup> IVTSVD >54mL/m <sup>2</sup>
Hemodinámica	PAD <8mmHg IC ≥2,5l/min/m <sup>2</sup> IVS >38mL/m <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> > 65%	PAD: 8-14mmHg IC ≥2-2,4l/min/m <sup>2</sup> IVS: 31-38mL/m <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> : 60-65%	PAD >14mmHg IC < 2l/min/m <sup>2</sup> IVS <31mL/m <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> <60%

HAP: hipertensión arterial pulmonar, HP: hipertensión pulmonar, CF-OMS: clase funcional de la Organización Mundial de la Salud, 6MWT: prueba de caminata de 6 minutos, VO<sub>2</sub> max: consumo máximo de oxígeno, VE/VCO<sub>2</sub>: equivalentes ventilatorios de dióxido de carbono, AD: aurícula derecha, TAPSE: desplazamiento sistólico del anillo tricuspídeo, PAPs: presión arterial pulmonar sistólica, FEVD: fracción de eyección ventrículo derecho, IVS: índice de volumen sistólico, IVTSVD: índice volumen telesistólico ventrículo derecho, PAD: presión aurícula derecha, IC: índice cardiaco, SvO<sub>2</sub>: saturación de oxígeno venoso mixto.

La principal diferencia entre estas Guías y el modelo REVEAL es que este último utiliza parámetros ponderados e incluye variables no modificables como edad, sexo y la causa de HAP (22), esto podría tanto sobreestimar como subestimar el riesgo (18).

En el año 2015 el 60-70% de los pacientes se clasificaba en riesgo intermedio, por lo que, para poder subestratificar este grupo de riesgo, en el año 2022 la ESC y la ERS proponen una herramienta simplificada de 4 niveles de riesgo. Varios estudios han detectado que los predictores pronósticos más fuertes son la CF-OMS, la prueba 6MWT (six-minute walk test/prueba de caminata de 6 minutos) y los valores plasmáticos de BNP. Por ello, han sido estos parámetros los que se han empleado para crear el modelo de seguimiento de los 4 estratos.

El algoritmo de 3 estratos se mantiene para la evaluación inicial, que debe ser más exhaustiva e incluir más variables, entre ellas parámetros ecocardiográficos y

hemodinámicos de los que aún no se dispone de valores de corte para el modelo de 4 estratos.

Han confirmado que esta herramienta funcionó al menos tan bien como la de 3 estratos en el seguimiento del paciente, por lo que puede ayudar a la toma de decisiones terapéuticas, sobre todo para los pacientes que se sitúan en el grupo de riesgo intermedio. Sin embargo, ha de tomarse como herramienta básica y también deben tenerse en cuenta otras variables siempre que sea necesario, factores individuales como la edad, sexo y tipo de enfermedad, comorbilidades, función renal y especialmente imágenes y hemodinámica. A continuación, en la **Tabla 6**, se muestra el modelo de los 4 estratos.

**Tabla 6. Estratificación de riesgo de la HAP según la Guía clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y Sociedad Respiratoria Europea (ERS) de 2022. Modelo simplificado de 4 estratos.** Modificado a partir de las Guías Europeas de HP del 2022. (4).

Determinantes pronósticos	Bajo riesgo	Riesgo intermedio bajo	Riesgo intermedio alto	Alto riesgo
CF-OMS	I-II	-	III	IV
6MWT	>440m	320-440m	165-319m	<165m
Niveles plasmáticos de BNP/NT-proBNP	BNP <50ng/l NT-proBNP <300ng/l	BNP: 50-199ng/l NT-proBNP 300-649ng/l	BNP: 200-800ng/l NT-proBNP: 650-1100ng/l	BNP >800ng/l NT-proBNP: >1100ng/l

HAP: hipertensión arterial pulmonar, HP: hipertensión pulmonar, CF-OMS: clase funcional de la Organización Mundial de la Salud, 6MWT: prueba de caminata de 6 minutos.

Se recomienda utilizar este modelo siempre y cuando se disponga de medidas de las 3 variables, únicamente está validado en este caso (4).

El modelo de las Guías europeas ha sido validado en tres registros europeos; el registro sueco, el registro COMPERA y el registro francés (FPHR) (19, 20, 22).

Además también existen diversos estudios que respaldan el uso de estas Guías europeas (12, 13, 23). Entre ellos un estudio turco publicado en 2019 de Yaylalı et al., donde se observa que las tasas de mortalidad responden mejor a las que se sugieren en la estratificación del seguimiento que a las del diagnóstico (23).

A pesar de incluir notables mejoras en la estratificación de riesgo, estas guías también presentan limitaciones. Se menciona la necesidad de individualizar el riesgo y de considerar las características individuales de los pacientes, la edad, sexo, comorbilidades... Sin embargo, son parámetros que no están incluidos en la evaluación de riesgo. De hecho, no se considera ningún parámetro no modificable (20).

Además se ha visto que existe relación entre la comorbilidad del paciente y el grupo de riesgo al que pertenece, por lo que debe considerarse para la estratificación en la práctica clínica (12, 14).

Otra limitación importante es que en un mismo paciente se pueden superponer criterios de diferentes grupos de riesgo, teniendo que decidir a cuál de ellos pertenece sin una pauta objetiva que seguir (19).

Dadas las limitaciones de estas Guías se han creado otros modelos a partir de éste, en concreto, el modelo COMPERA, francés y sueco que se exponen a continuación (18, 19).

### **5.2.3. Modelos derivados de las Guías de la ESC y ERS**

#### **5.2.3.1. Modelo COMPERA**

Este modelo fue creado por Hoepfer et al. en 2017. Emplean las siguientes 6 variables modificables para la evaluación del riesgo; CF-O<sub>2</sub>, 6MWT, NT-proBNP, PADm, IC y SvO<sub>2</sub> (saturación de oxígeno venoso mixto). A cada variable se le asigna un grado según los puntos de corte de las Guías europeas de 2015, bajo riesgo 1 punto, intermedio 2 y alto riesgo 3 puntos. Se suman todos los valores y se dividen por el número de variables disponibles, de esta manera se obtiene un número que redondeándolo al más cercano, nos daría el grupo de riesgo; 1 bajo riesgo, 2 riesgo intermedio y 3 alto riesgo (18).

En el Congreso Internacional de la ERS del año 2018 celebrado en París, confirman que los umbrales propuestos para este modelo parecen concisos y añaden que se observa que la precisión del modelo mejora en el seguimiento (15).

#### 5.2.3.2. Modelo SPAHR (Swedish PAH Register)

Este modelo fue creado por Kylhammar et al. en 2018 y consta de 8 variables, las primeras 6 son las mismas que se emplean en el modelo anterior (CF-OMS, 6MWT, NT-proBNP, PADm, IC y SvO<sub>2</sub>) y se añaden el área de AD y el derrame pericárdico (18).

En este modelo también se emplea la puntuación media para determinar a qué grupo de riesgo pertenece el paciente (24).

En el Congreso Internacional de la ERS del 2018 se confirma que este modelo es capaz de predecir con precisión tanto al inicio como durante el seguimiento (15).

#### 5.2.3.3. Modelo de riesgo FPHR (French Pulmonary Hypertension Registry)

Este modelo fue publicado en 2017 por Boucly et al. y a diferencia de los dos modelos anteriores, utiliza el número de criterios de bajo riesgo para estimar la mortalidad. Es decir, si se cumplen 3 o 4 criterios de bajo riesgo se asocia a una buena respuesta al tratamiento y a su vez a un buen pronóstico (19).

Se han creado dos métodos diferentes a partir del registro francés, el primero es el invasivo que incluye las variables CF-OMS, 6MWT, PADm e IC (18). En el Congreso Internacional de la ERS del 2018 se expuso que la supervivencia está fuertemente asociada al número de criterios de bajo riesgo que se consiguen en la primera visita de seguimiento sin ser afectado por cuales sean esos 3 criterios. Esto sugiere que estos parámetros se ponderen por igual (15).

El segundo método es el no invasivo que incluye CF-OMS, 6MWT y NT-proBNP. La mayor limitación de este modelo es que no se puede aplicar en caso de que falte un solo dato (18). Por el contrario, la ventaja de este método, aunque no se haya obtenido en todos los estudios hasta la fecha, es que se trata de uno de los modelos más precisos para la identificación de pacientes con una excelente supervivencia a largo plazo (13). Además en el Congreso de la ERS de 2018 se señaló que, cuando se añade el parámetro BNP al estudio multivariable, los 3 criterios se asocian de forma independiente a la supervivencia (15).

Existe un estudio publicado en el año 2019 que encontró que las medidas invasivas pueden no ser siempre esenciales, puesto que, demuestran una buena discriminación entre los grupos tanto para la supervivencia como para el empeoramiento clínico con medidas no invasivas y, sin embargo, el método invasivo solo es capaz de una mejor discriminación en el caso del empeoramiento clínico (13).

Comparando los tres últimos modelos derivados de las Guías europeas, se ha observado que el método francés es un modelo más preciso para los pacientes de bajo riesgo que los modelos COMPERA y sueco, ya que, no promedia las puntuaciones de riesgo (19). Sin embargo, pese a la precisión, alcanzar criterios de bajo riesgo en cualquiera de los modelos produce una reducción significativa del riesgo de mortalidad. Para pacientes que pertenecen a otros grupos de riesgo no esta clara la diferencia entre estos modelos, pueden tener un valor predictivo similar (13).

La Conferencia de Consenso de Colonia en el 2018 valida las versiones abreviadas de las Guías de la ECS y ERS; COMPERA, sueco y francés, concluyendo que estos tres modelos predicen el riesgo de manera precisa (24).

En el estudio turco, mencionado más arriba, se evalúan los modelos abreviados derivados de las Guías europeas y concluyen que son mejores predictores en el seguimiento que en el diagnóstico, apoyando así, una evaluación más exhaustiva al diagnóstico (23).

La limitación más destacable de estos modelos, derivados de las Guías europeas, al igual que las mismas Guías es la ausencia de parámetros no modificables. Además estas abreviaciones hacen complicado distinguir los grupos de riesgo intermedio y alto (19). Por ello, la mayor contribución a la práctica clínica es que pacientes con criterios de bajo riesgo en CF-OMS, 6MWT y BNP no necesitan CCD en el seguimiento (14).

#### **5.2.4. Fuerza predictiva y comentario**

En una revisión sistemática publicada en el año 2022 los estadísticos C que se encontraron para cada uno de los modelos fueron los que se muestran en la **Tabla 7**

(18). Los estadísticos C representan la fuerza predictiva de cada modelo, siendo 0,5 una mala predicción y 1 perfecta.

**Tabla 7. Fuerza predictiva de los diferentes modelos de estratificación de riesgo representado mediante estadísticos C.** Tabla creada a partir del artículo de Lokhorst C et al. (18).

Modelo	Estadístico C
REVEAL	0,7-0,75
REVEAL 2.0	0,65-0,74
REVEAL Lite 2	0,7
Guías ECS y ERS	0,6-0,73
COMPERA	0,62-0,77
COMPERA 2.0	0,67 al inicio 0,73 en el seguimiento
FPHR	Invasivo 0,56-0,73 No invasivo 0,39-0,69

REVEAL: Registry to Evaluate Early and Long-Term PAH Disease Management, ECS: Sociedad Europea de Cardiología, ERS: Sociedad Respiratoria Europea, COMPERA: comparative prospective registry of newly initiated therapies for pulmonary hypertension, FPHR: French Pulmonary Hypertension Registry.

Como se puede observar los modelos actuales tienen una capacidad predictiva moderada.

Esta revisión sistemática concluyó que para aumentar la capacidad predictiva de los modelos deberían añadirse parámetros en serie puesto que lo que mejor predice la supervivencia son los cambios en el estado de riesgo. También podrían mejorarse añadiendo nuevos biomarcadores, imágenes o ponderando las variables (18). Sin embargo, la herramienta ideal sería aquella que sea fácil y rápida de usar, pueda ser aplicada por clínicos no expertos en la materia y que emplee variables no invasivas.

Las calculadoras de riesgo simplificadas o abreviadas como REVEAL Lite 2 o las derivadas de las Guías europeas son una herramienta poderosa, aunque, los modelos más complejos deben seguir siendo el pilar para la atención integral de la HAP (20).

Con la edad existe mayor carga de morbilidad y fragilidad, así, la probabilidad de estos pacientes de pertenecer a un riesgo bajo es reducida. Por ello, los factores no

modificables son determinantes importantes del riesgo que además afectan a la respuesta al tratamiento. Por esto, es útil añadir edad, sexo y morbilidad a las herramientas de riesgo para mejorarlas, como en el caso de REVEAL. Sin embargo, aunque no se añadan, lo imprescindible es emplear un enfoque dirigido a evaluar el riesgo para ajustar el tratamiento, dado que es un enfoque respaldado por todos los estudios realizados hasta el momento (22).

En el año 2018, tanto la Conferencia de la ERS (15) como la actualización del Consenso de Colonia (24) determinan que la estrategia de evaluación de riesgo es válida. Siendo más precisa en los dos extremos, alto y bajo riesgo. Por ello, ante un perfil de bajo riesgo en el seguimiento no es necesaria la realización de pruebas adicionales ni CCD.

Según algunos estudios, puede ser factible una estratificación de riesgo completamente no invasiva. Pero los datos que lo respaldan todavía son escasos (18).

Tanto REVEAL como las Guías de la ECS y ERS tienen como limitación que el periodo de predicción de mortalidad es muy corto y además precisan gran cantidad de parámetros para evaluar el riesgo. Ambos estudios carecen de validación prospectiva y no se garantizó la estandarización de los datos (5), aunque, REVEAL tiene validación externa (14).

Cabe destacar, que a partir tanto de las Guías europeas como de REVEAL se han creado muchas herramientas, con modelos invasivos, no invasivos, modelos muy abreviados... (14, 18, 25, 26) con el objetivo de generar instrumentos que ayuden a la práctica clínica diaria. En un estudio del año 2018 ya se confirmaba que existían modelos abreviados que surgían de las Guías europeas del 2015 que predecían bien el pronóstico de los pacientes. Sin embargo, hasta 2022 no se ha recomendado a nivel europeo el uso de una herramienta abreviada, que ahora se recomienda únicamente en el seguimiento en pacientes de bajo riesgo, ya que, todavía existe debate dentro de la comunidad científica con respecto a estas herramientas (13).

### **5.3. DISCUSIÓN DE PARÁMETROS**

#### **5.3.1. Edad**

En varios estudios se ha encontrado que la edad es un predictor independiente de mortalidad (26, 27), así se asocia a la supervivencia (23). En uno de estos estudios se observó que su fuerza de predicción era moderada, obteniendo un estadístico C de 0,62 (26).

#### **5.3.2. Clase Funcional de la Organización Mundial de la Salud (CF-OMS)**

Es uno de los predictores de supervivencia más potente (17). Se ha visto que pacientes con clases funcionales I y II tienen mejor pronóstico y mejor supervivencia a largo plazo (28).

#### **5.3.3. Prueba 6MWT/caminata de 6 minutos**

Se trata de una prueba que evalúa la capacidad de ejercicio, que es fácil de hacer y que además está ampliamente aceptada por profesionales y pacientes (29). De hecho, es la prueba de ejercicio más utilizada en la HAP (17).

Es importante saber que es necesario interpretar los resultados dentro del contexto clínico del paciente, dado que, el resultado puede estar influenciado por varios factores, como son el sexo, la edad, el peso, la motivación, las comorbilidades... (24).

En un estudio publicado en 2018 se objetivó que los valores absolutos de la prueba eran predictores de resultados. Sin embargo, cuando se evaluaron los cambios de la prueba en el seguimiento hubo discrepancias. La mejora de la prueba no predecía mejor supervivencia, pero el empeoramiento sí que se relacionaba con mayor riesgo de mortalidad. Así, los autores de este estudio concluyen que la prueba tiene valor pronóstico, siendo un umbral >440m el que mejor pronóstico mostró y <165m el que identificó alto riesgo. Este estudio respalda las recomendaciones de las Guías de la ESC y ERS del 2022 que marcan umbrales respaldados por ensayos clínicos (29).

De la misma forma El Congreso de Colonia de 2018 concluye que los valores absolutos dan información pronóstica y que los cambios no aportan información (24).

En un estudio turco también obtienen como resultado que el 6MWT y la supervivencia están correlacionados (23).

A pesar de la evidencia mostrada en los estudios mencionados, un metaanálisis que se publicó en el año 2019, concluye que esta prueba no tiene valor predictivo (28).

#### **5.3.4. Prueba de esfuerzo cardiopulmonar**

Es una prueba que evalúa la capacidad de ejercicio del paciente midiendo su capacidad funcional. Se ha visto que los parámetros derivados de esta prueba que pueden determinar el pronóstico y ser empleados en la evaluación de riesgo son la saturación de oxígeno arterial, la relación entre la ventilación minuto y la producción de CO<sub>2</sub> y el consumo de oxígeno, siendo este último el más empleado para la toma de decisiones terapéuticas, ya que, se correlaciona con la fracción de eyección del VD.

Estas variables, que son recogidas en el momento de ejercicio, parece que predicen mejor que los parámetros de función pulmonar en reposo. Sin embargo, actualmente es una prueba poco empleada por falta de experiencia, falta de estudios sobre la importancia pronóstica y porque todos los valores de corte están basados en la opinión de expertos (30).

En el momento actual, se trata de una prueba que añade información al valor pronóstico de la prueba 6MWT y que todavía no puede sustituirla (24, 30).

#### **5.3.5. Resonancia magnética (RMN) cardiaca**

Es una prueba no invasiva y técnica de referencia para evaluar tamaño, morfología y función del corazón. Como toda prueba, tiene sus ventajas y limitaciones, es costosa, dependiente de la experiencia del profesional, tiene poca disponibilidad, precisa más tiempo de prueba, es segura, no somete a radiación ionizante y no está limitada por la ventana acústica (28).

Proporciona información pronóstica útil tanto en el diagnóstico como en el seguimiento, ya que se pueden observar diferentes parámetros que hacen referencia a la función del ventrículo derecho (6, 17). Las medidas que se pueden obtener reflejan

la adaptación del VD, teniendo valor pronóstico. De hecho, se ha visto que pueden predecir de forma independiente el empeoramiento clínico (31).

Más concretamente, se ha visto que el marcador más preciso de la insuficiencia del VD es el aumento del volumen telediastólico, que siendo  $\geq 84$  ml/m<sup>2</sup> muestra un mal pronóstico. La disminución del volumen sistólico del VD  $\leq 25$  ml/m<sup>2</sup> también se ha asociado con un aumento de la mortalidad. Este parámetro se correlaciona con la prueba de 6MWT (28).

En un estudio en el que se incluyeron 80 pacientes, se destacó la capacidad de la resonancia para detectar cambios sutiles en la deformación del VD, que no eran capturados por las herramientas de estratificación de riesgo actuales, ya que eran cambios subclínicos y además mostraron buena correlación con los resultados deficientes posteriores. Por lo tanto, la RMN es muy sensible, sin embargo, este estudio no proporciona evidencia suficiente para reemplazar los métodos existentes (32).

Como ya se sabe, la RMN cardiaca es la técnica de referencia para evaluar los volúmenes y la función del VD, por lo que, es una prueba que está recomendada en el seguimiento de los pacientes con HAP. Sin embargo, dadas las limitaciones de coste y disponibilidad de la prueba y la necesidad de más estudios que aporten evidencia de los beneficios en el empleo de la estratificación, sigue sin ser incluida en algunas herramientas de riesgo (31).

Finalmente, cabe señalar que se ha demostrado relación entre las mediciones por RMN y el NT-proBNP (6).

### **5.3.6. Tomografía Computarizada (TC)**

A pesar de poseer la ventaja de que las imágenes se pueden obtener en menos tiempo que con la RMN y ecografía se ha visto que las mediciones basadas en la TC son menos predictivas (28).

### **5.3.7. Rayos X (RX)**

Se ha observado que es una prueba que no proporciona información pronóstica (28).

### **5.3.8. Ecografía transtorácica**

La función del ventrículo derecho predice supervivencia, por lo que, muchas mediciones ecocardiográficas realizadas en el momento del diagnóstico que están relacionadas con el ventrículo derecho, han mostrado asociación con la supervivencia, en concreto, el índice de excentricidad, el área de la aurícula derecha, TAPSE (desplazamiento sistólico del anillo tricuspídeo) y derrame pericárdico. Estas medidas además son predictores independientes de mortalidad (28). La introducción de parámetros ecocardiográficos dentro de las puntuaciones de riesgo mejora la capacidad pronóstica de dichas herramientas (5).

Existen diversos estudios sobre la utilidad de la ecocardiografía en la estratificación de riesgo de la HAP, donde miden otros parámetros relacionados con el corazón derecho y función del VD como son el tamaño de la aurícula derecha, la dimensión del VD, la gravedad de la insuficiencia tricuspídea, evaluación de la vena cava inferior... (6, 7, 17). Todos estos estudios concluyen que el corazón derecho es un marcador de gravedad y predictor de resultado, existiendo muchos parámetros ecocardiográficos prometedores, que todavía necesitan investigación prospectiva para poder ser validados (5).

La PAP se puede estimar mediante ecocardiografía. Se hace con la ecuación de Bernoulli simplificada, a partir de la velocidad del chorro de regurgitación tricuspídea (VRT) y la presión estimada de la aurícula derecha (33). Sin embargo, puede existir discordancia entre las mediciones invasivas y no invasivas (28). Además se ha visto que medida en reposo no es un parámetro pronóstico, por ello, no es relevante para la toma de decisiones (17).

### **5.3.9. Biomarcadores sanguíneos.**

Se han estudiado múltiples marcadores sanguíneos, pero de momento los únicos empleados en herramientas de riesgo son el BNP y NT-proBNP. De hecho, todos los modelos revisados en el apartado anterior lo emplean (34).

BNP y NTproBNP son hormonas secretadas principalmente por el corazón, riñones y cerebro, que producen vasodilatación y natriuresis. Los dos se correlacionan con los

parámetros hemodinámicos PAPm, RVP, PAD (presión aurícula derecha) e IC, con las medidas de la RMN, con la CF-OMS y la prueba de 6MWT. Tienen capacidad de predecir de forma independiente la mortalidad.

No existe una clara ventaja de uno sobre el otro, pero la NT-proBNP tiene una vida media más larga y es más estable, por lo que se prefiere en la práctica clínica (10).

En un metaanálisis publicado en el año 2022, todos los estudios incluidos mostraban asociación entre la mortalidad y los niveles de BNP/NT-proBNP en el momento del diagnóstico. Además, se observó buena discriminación entre grupos de riesgo. Así, los autores concluyen que se trata de un buen marcador pronóstico (34).

En un estudio publicado en el año 2020 se estudió la proteína ST2 en suero como biomarcador para la HAP. Se observó asociación de débil a moderada con los parámetros hemodinámicos PAD, PAPm y RVP y con la prueba 6MWT.

Igualmente, estudiaron el biomarcador Gal3, sin embargo, no obtuvieron asociación significativa entre este parámetro y la mortalidad.

Este estudio también mostró correlación entre BNP/NT-proBNP y parámetros hemodinámicos (35). Por ello, otros autores lo han considerado como sustituto razonable de la hemodinámica invasiva (9).

Otro estudio, publicado en el 2022, analizó los siguientes biomarcadores; NT-proBNP, troponinas cardíacas, ST2, proteína fijadora de ácidos grasos de tipo cardíaco, proteína C reactiva, ancho de distribución de glóbulos rojos, factor de diferenciación de crecimiento 15, citocinas, neopterin, Gal-3, dimetilarginina asimétrica (ADMA), endotelinas, microRNAs pCO<sub>2</sub>, Copeptina, ácido úrico, vesículas extracelulares, colesterol, diponectina y isoprostano.

Los autores concluyeron que ninguno de los parámetros era lo suficiente específico para poder utilizarse como único parámetro en la estratificación de riesgo. Sin embargo, observaron que ST2 tiene papel pronóstico, por lo que reflejan la necesidad de estudios prospectivos.

Este estudio también encontró que los niveles de BNP/NT-proBNP tiene implicación pronóstica. Sin embargo, subrayó que es necesario tener en cuenta el contexto clínico del paciente, dado que, no se trata de un biomarcador específico de la HAP (36).

#### **5.3.10. Cateterismo cardiaco derecho**

Los parámetros hemodinámicos invasivos están relacionados con el pronóstico de los pacientes con HAP (26). Sin embargo, no hay evidencia de que un abordaje que incluya CCD regular en el seguimiento se asocie con mejores resultados que un abordaje no invasivo. No obstante, existe consenso entre expertos de que se debe realizar siempre que se esperen decisiones terapéuticas a partir de dichos resultados. El CCD es esencial especialmente en pacientes que continúan en riesgo intermedio-alto a pesar de la terapia (24). En el seguimiento de pacientes de bajo riesgo, dada la poca información añadida que puede proporcionar, no está recomendado (4).

Es necesaria la realización de estudios prospectivos para evaluar la necesidad de realizar el CCD en el seguimiento de los pacientes.

#### **5.3.11. Perspectiva del paciente/calidad de vida del paciente**

En varios estudios se ha observado que, a pesar de mejorar el pronóstico a los pacientes, estos no tienen la misma sensación de progreso durante el tratamiento. Con esto se objetiva que la fisiopatología de la enfermedad no siempre va a la par de la calidad de vida percibida por el paciente. Son muchas las dificultades psicosociales a las que se enfrenta un paciente con HAP (37). Por ello, es importante la implementación de la toma de decisiones compartida, dado que, muchas veces los aspectos importantes para el médico no son las expectativas reales de los pacientes (38). También sería favorable suministrar información sobre cuidados paliativos a aquellas personas con peor calidad de vida (37).

Se ha estimado que la calidad de vida de los pacientes con HAP puede ser similar a la de pacientes con enfermedades pulmonares intersticiales, con lesiones de médula espinal y con cáncer resistente a tratamiento. A pesar de ello, es algo que no se suele tener en cuenta. En el Sexto Simposio mundial sobre Hipertensión Pulmonar se

destacó la importancia de incluir en la práctica clínica diaria la evaluación de la calidad de vida de los pacientes.

Se utilizaron los estudios REVEAL y de la ECS/ERS para ver si había correlación entre el grupo de riesgo y la calidad de vida, teniendo peor calidad los de alto riesgo (38).

Existen diferentes cuestionarios para evaluar la calidad de vida; EmPHasis-10, el cuestionario de síntomas e impacto de la HAP (PAH-SYMPACT), Living with pumonary hypertension questionnaire (LPH) y Cambridge Pulmonary Hypertension outcome review (CAMPHOR) que son cuestionarios específicos de HAP. Los cuestionarios específicos muestran mayor sensibilidad, frente a otro tipo de cuestionarios de calidad de vida, a las diferencias entre los grupos de riesgo.

CAMPHOR fue la primera herramienta creada para HAP y tiene 65 ítems a valorar. LPH 21 parámetros, PAH-SYMPACT 11 y EmPHasis-10 10. Los dos últimos son los más fáciles de aplicar.

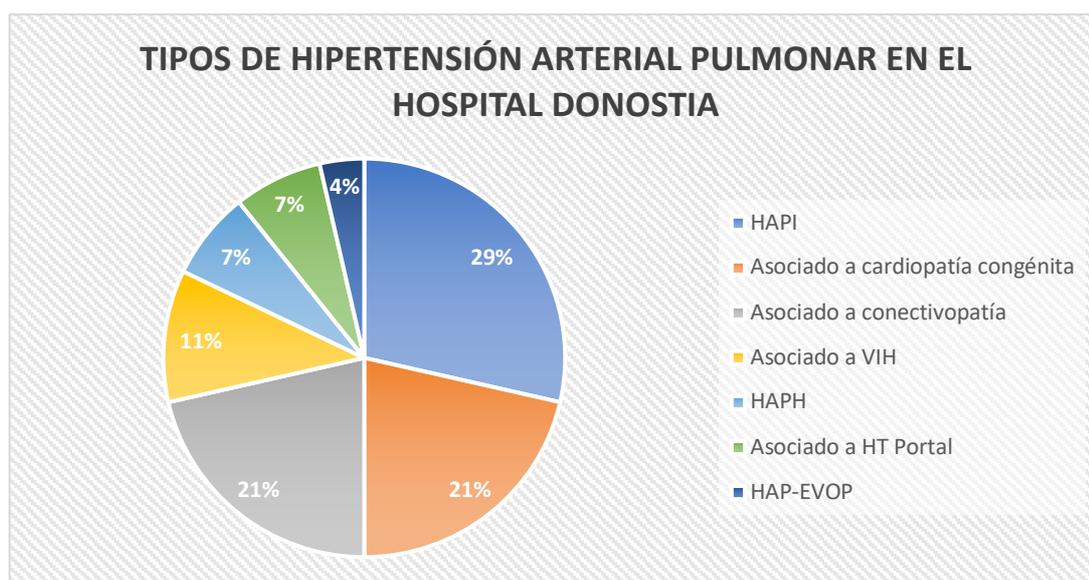
EmPHasis-10 se ha relacionado con la CF-OMS y la prueba de 6MWT y además es capaz de predecir la supervivencia (15, 38). Se trata de un cuestionario que ha mostrado ser predictor independiente de resultado y además responde al cambio, mejorando durante el seguimiento (39).

PAH-SYMPACT se correlacionó con la CF-OMS (38), sin embargo, se desconoce la relación entre PAH-SYMPACT y la supervivencia. Además mostró correlaciones más débiles con la prueba 6MWT (39).

## **6. REVISIÓN DE CASOS HOSPITAL DONOSTIA**

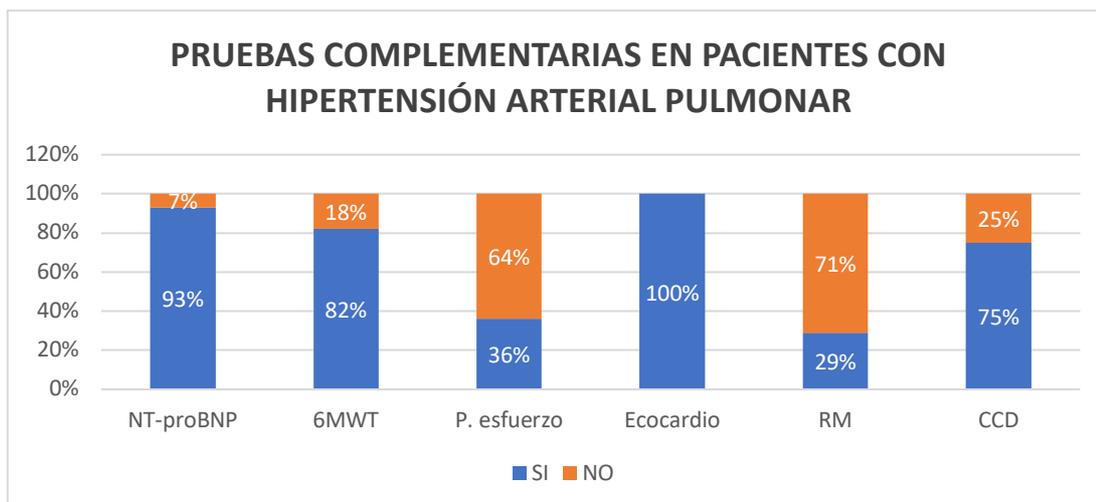
Se han encontrado 28 pacientes adultos en tratamiento activo para la HAP en el Hospital Donostia. El 29% se trata de hombres y el 71% corresponde a mujeres. La edad media ha sido de 52,3 años y la mediana de edad de 54,5 años.

En cuanto a los subgrupos de HAP, el más prevalente ha sido la HAPI, situándose un 29% de los pacientes en dicho grupo, seguido de los grupos de HAP asociada a cardiopatía congénita y a conectivopatías que representan un 21% cada uno de ellos. El resto de los grupos cuenta con un porcentaje menor como puede observarse en la **Figura 3**.



**Figura 3. Tipos de hipertensión arterial pulmonar (HAP) de los pacientes del Hospital de Donostia.** HAPI: HAP idiopática, HAPH: HAP hereditaria, HT: hipertensión, EVOP: enfermedad veno-oclusiiva crónica.

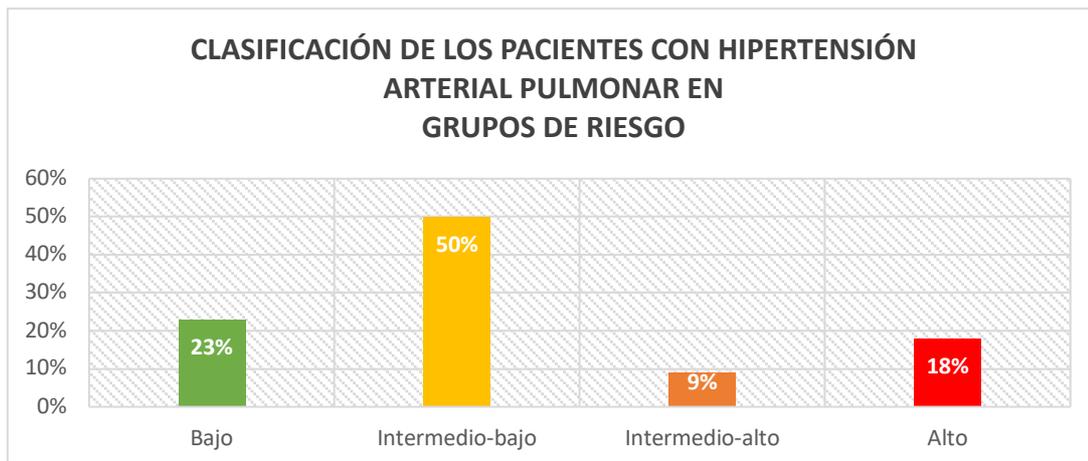
Se han analizado las pruebas complementarias realizadas a cada paciente, o por lo menos, los resultados de pruebas disponibles en la historia clínica del Hospital Donostia de cada paciente. Como se muestra en la **Figura 4**, el NT-proBNP, 6MWT, ecocardiografía y el CCD son las pruebas más realizadas entre los pacientes, sin embargo, las pruebas de esfuerzo cardiopulmonar y la RM no están realizadas ni en el 50% de los pacientes.



**Figura 4. Porcentaje de pruebas complementarias realizadas y no realizadas a los pacientes con hipertensión arterial pulmonar del Hospital Donostia.** 6MWT: prueba de caminata de 6 minutos, P. esfuerzo: pruebas de esfuerzo cardiopulmonar, RM: resonancia magnética, CCD: cateterismo cardiaco derecho.

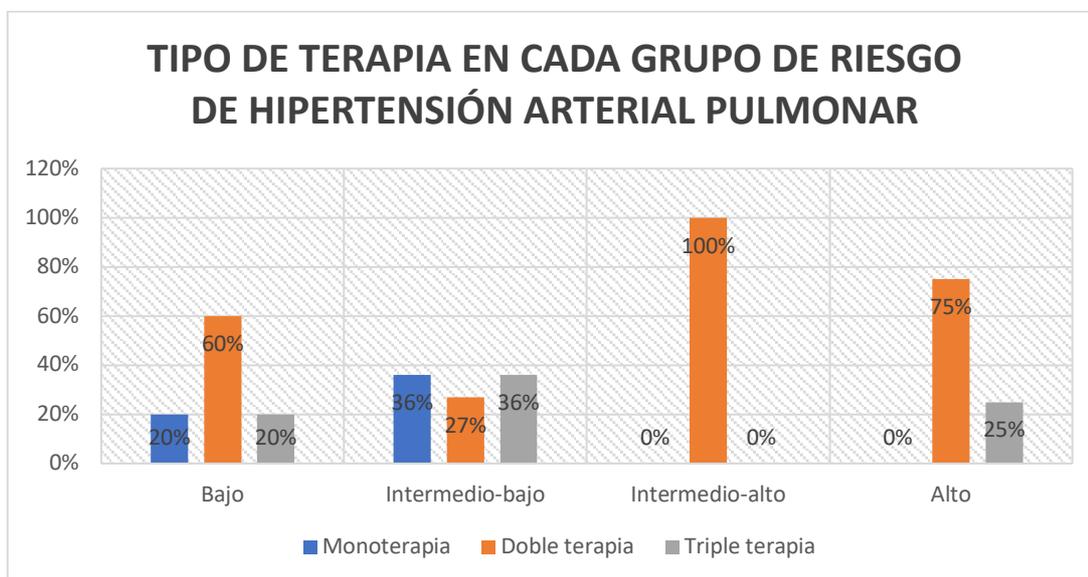
Estas pruebas están realizadas en momentos muy diferentes del curso clínico de los pacientes, existiendo años de evolución entre muchas de ellas. Por este motivo, en este estudio transversal, no se ha podido realizar la estratificación de riesgo en base al modelo de 3 estratos de las Guías Europeas, puesto que, existe gran incongruencia entre las variables de cada paciente. Así, el 50% de los pacientes presentaba criterios de los 3 grupos de riesgo, el 33% criterios pertenecientes a dos grupos de riesgo diferentes y solo un 17% de los pacientes presentaba criterios puros de un grupo de riesgo.

No obstante, el 79% de los pacientes presentaba los 3 datos necesarios para poder realizar a estratificación mediante el modelo de seguimiento de los 4 estratos. Por ello, como se puede observar en la **Figura 5** se ha realizado la estratificación mediante este método. Así, más de la mitad de los pacientes pertenecen al grupo de riesgo intermedio, concretamente el 59%.



**Figura 5. Estratificación de riesgo de los pacientes del Hospital Donostia con hipertensión arterial pulmonar (HAP).** Se ha empleado el modelo de riesgo de los 4 estratos de las Guías Europeas de HAP del 2022.

El tipo de terapia empleada en cada grupo de riesgo puede observarse en la **Figura 6**. Podemos observar que en el grupo de bajo riesgo el 60% de los pacientes están tratados con doble terapia, el 20% con monoterapia y el 20% restante con triple terapia.

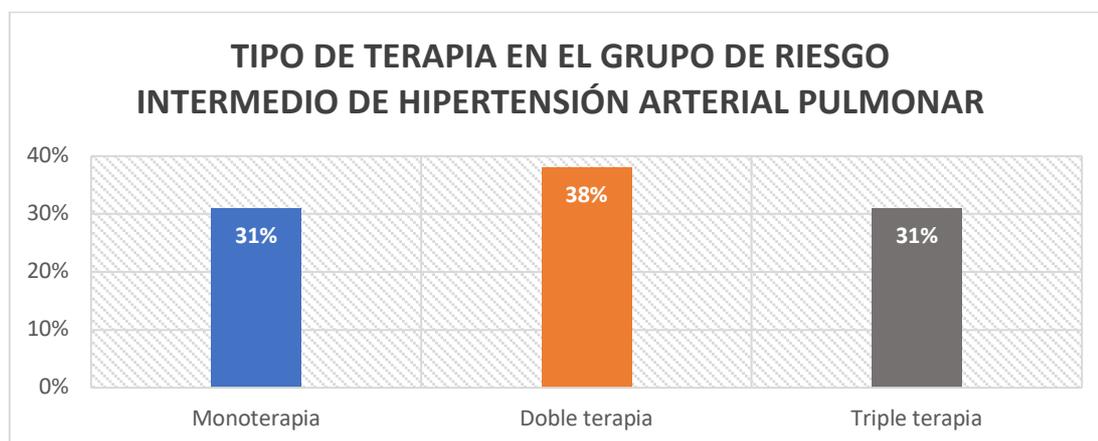


**Figura 6. Tipo de terapia empleada en cada grupo de riesgo de pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP) del Hospital Donostia.** Se ha empleado el modelo de 4 estratos de las Guías Europeas de HAP de 2022 para realizar la estratificación.

En el grupo de alto riesgo, el 75% de los pacientes están siendo tratados con doble terapia y el 25% con triple terapia.

El grupo intermedio-bajo tiene un 36% de pacientes tratados con monoterapia, otro 36% con triple terapia y el 27% está tratado con doble terapia. Todo el grupo de riesgo intermedio-alto está tratado con doble terapia.

Finalmente, se han combinado los datos de los pacientes de los dos grupos de riesgo intermedio para observar el tipo de tratamiento que tiene dicho grupo en la **Figura 7**. Así, se puede observar que el 31% de los pacientes del grupo intermedio están siendo tratados con monoterapia, el 38% con doble terapia y el 31% con triple terapia.



**Figura 7.** Tipo de terapia empleada en los pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP) del grupo de riesgo intermedio. Se ha empleado el modelo de 4 estratos de las Guías Europeas de HAP del 2022 para realizar la estratificación y se ha unificado el grupo de riesgo intermedio.

## 7. DISCUSIÓN

El estudio transversal del Hospital Donostia consta de varias limitaciones, pero la primera de ellas y más notoria es que se trata de una muestra muy pequeña (N=28), lo que conlleva poder realizar una mera descripción de los datos recogidos.

Además, varios de los pacientes son llevados de forma conjunta con otro hospital de referencia en España, de modo que, muchos de los datos no están disponibles en la Historia Clínica de nuestro hospital.

Dada la falta de datos y la diferencia temporal entre diversas pruebas no se ha podido realizar la estratificación de los pacientes con el modelo de los 3 estratos de las Guías Europeas sobre HP. Que existan tantos años de diferencia entre las pruebas limita la posibilidad de que los pacientes sean estratificados según las directrices actuales. Al ser una patología de baja prevalencia y que está siendo más investigada en los últimos años, se entiende que es importante tener registros actualizados de pacientes para poder continuar con los estudios, y para ello, es necesaria la unificación de criterios.

Muchos estudios nombran la necesidad de más investigaciones de carácter prospectivo para validar los modelos actuales de estratificación de riesgo. Para ello, como se acaba de mencionar, sería recomendable una recogida de datos más protocolizada en todas las visitas de seguimiento, que pueda responder mejor a las nuevas recomendaciones de las Guías de Práctica Clínica de la ECS y ERS del 2022. Así se obtendrían registros más completos que podrían ser validados y utilizados en estudios posteriores.

En las Guías Europeas del 2022 y en el Sexto Simposio mundial sobre Hipertensión pulmonar comienzan a darle importancia a la calidad de vida de los pacientes y se exponen diferentes herramientas para llevarlo a cabo. Además, se ha visto que tiene relación con la supervivencia. Son recomendaciones muy recientes, por lo que en los pacientes del Hospital Donostia todavía no se encuentran disponibles estos datos.

Se ha visto que en el Hospital Donostia existe un mayor porcentaje de mujeres que padece esta enfermedad, con una relación de 2,5 mujeres por cada hombre que la padece. Sin embargo, actualmente en registros europeos parecía que las diferencias entre sexo comenzaban a ser más equitativas. La edad media también parece que va en aumento, como se puede ver en la muestra del Hospital Donostia, no obstante, los últimos datos europeos situaban la mediana de edad en los 67 años, mientras que en nuestro hospital se sitúa en los 54,5 años.

No se han encontrado todos los tipos de HAP en la muestra del Hospital Donostia, ya que, como se ha mencionado, se trata de una muestra pequeña.

La distribución de la muestra por grupos de riesgo corresponde con lo que se describe en las Guías del 2022, la mayoría de los pacientes está ubicado en grupos de riesgo intermedio. Concretamente el 59% de los pacientes de la muestra se sitúa en el mencionado grupo de riesgo, lo que dificulta la toma de decisiones terapéuticas.

Otra limitación importante de este estudio se trata de que es una visión transversal del momento actual de los pacientes, por lo que, no se han obtenido datos pasados. Así obtenemos una visión del grupo de riesgo al que pertenecen en este momento sin saber si los pacientes se están manteniendo en sus respectivos grupos o no. De este modo, no hay suficientes datos para saber claramente si están adecuadamente tratados o no.

Los pacientes de bajo riesgo que están tratados con triple terapia, podrían venir de pertenecer a grupos de mayor riesgo, estando bien tratados con doble terapia o incluso con triple terapia. De los pacientes de los grupos de riesgo intermedio no se ha podido concluir nada, ya que, nuevamente, pueden estar bien tratados con la doble o triple terapia. Finalmente, los pacientes de alto riesgo, si que deben ser tratados con triple terapia, ya sea por que se mantienen en ese grupo de riesgo o por que han escalado a dicho grupo. De este modo, si que se puede mencionar que el 75% de los pacientes del grupo de alto riesgo parece que están infratratados.

Sin embargo, cabe destacar que en este estudio no se han tenido en cuenta las comorbilidades y edades de los pacientes a la hora de observar el tipo de tratamiento que se les asigna. El envejecimiento de nuestra población conlleva la aparición de mucha patología en edades muy delicadas, en las que muchas veces hay que limitar el esfuerzo terapéutico, ya sea por interacciones en la medicación, por efectos secundarios u otras patologías adyacentes del paciente que no se han tenido en cuenta.

Por ello, como no se han analizado las razones del infratratamiento, sería interesante de cara a futuro poder evaluarlas para saber si necesitan aumentar el tratamiento para mejorar su pronóstico o son pacientes a los que no se les puede añadir más farmacoterapia.

Por último, también cabe mencionar que pese a que la monoterapia esté prácticamente en desuso el 31% de los pacientes del Hospital Donostia continúa con este tipo de tratamiento. Por ello, también sería interesante de cara a futuro analizar las causas del empleo de la monoterapia, y así poder identificar a los pacientes que no cumplan con los nuevos criterios de las Guías Europeas de 2022 para poder mejorar el pronóstico de estos pacientes.

## **8. CONCLUSIONES**

- La estratificación de riesgo en la HAP es una herramienta imprescindible para instaurar el tratamiento al paciente y mejorar su pronóstico. Hoy en día, pese a las limitaciones, está recomendado utilizar el sistema de las Guías Europeas, puesto que, su uso ha sido verificado y añade beneficios al paciente.
- Existe la necesidad de implantar visitas más estructuradas, con pautas concretas de pruebas complementarias a cursar en cada visita de seguimiento y así poder realizar en un futuro estudios prospectivos con mayor evidencia científica. Esto permitirá encontrar métodos simples, aplicables en la práctica clínica y con buena asociación estadística.
- Es necesario ir añadiendo importancia a la visión del paciente, comenzando a aplicar las escalas de calidad de vida de los pacientes y así pudiendo ajustar también el tratamiento en base a las expectativas del paciente. Siendo importante también comenzar a hablar de cuidados paliativos y así ir promoviendo la toma de decisiones compartidas.
- Los pacientes de alto riesgo del Hospital Donostia están infratratados, siendo importante observar las razones que conllevan a ello y en caso de ser necesario escalar el tratamiento.
- Es necesario revisar si los pacientes en tratamiento con monoterapia cumplen los criterios de las nuevas Guías Europeas del 2022 para estar tratados de dicha manera y en caso contrario escalar el tratamiento.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Up to date [Internet]. Lewis J Rubin M, William Hopkins M. The epidemiology and pathogenesis of pulmonary arterial hypertension (Group 1) 2021. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/the-epidemiology-and-pathogenesis-of-pulmonary-arterial-hypertension-group-1?search=Pulmonary arterial hypertension groups&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/the-epidemiology-and-pathogenesis-of-pulmonary-arterial-hypertension-group-1?search=Pulmonary%20arterial%20hypertension%20groups&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
- (2) Condon DF, Nickel NP, Anderson R, Mirza S, Perez VADJ. The 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension : what ' s old is new [ version 1 ; peer review : 3 approved ]. 2019;8:1–8.
- (3) Church C, Gin-sing W, Grady D, Johnson M, David G, Lordan J, et al. Expert Review of Respiratory Medicine Establishing expert consensus for the optimal approach to holistic risk-management in pulmonary arterial hypertension : a Delphi process and narrative review. *Expert Rev Respir Med* [Internet]. 2021;00(00):1–11. Available from: <https://doi.org/10.1080/17476348.2021.1931129>
- (4) Task A, Members F, Humbert M, Germany MMH, Berger RMF, Denmark JC, et al. 2022 ESC / ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension Developed by the task force for the diagnosis and treatment of (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Eur Heart J*. 2022;1–114.
- (5) Miotti C, Papa S, Manzi G, Scoccia G, Luongo F, Toto F, et al. The Growing Role of Echocardiography in Pulmonary Arterial Hypertension Risk Stratification : The Missing Piece. 2021;
- (6) Conde R, Diez M, Dueñas R, Giacomini G, Lema L, Lescano A, et al. Artículo especial - revisión manejo clínico de la hipertensión arterial pulmonar. Relevancia del ventrículo derecho. *Med (Buenos Aires)*. 2021;81:624–36.
- (7) Shelburne NJ, Frantz RP. The Oracle of the Auricle ? Optimizing Serial Risk Stratification of Patients With. *Chest* [Internet]. 2022;162(3):509–10. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2022.05.034>
- (8) Up to date [Internet]. Lewis J Rubin M, William Hopkins M. Clinical features

and diagnosis of pulmonary hypertension of unclear etiology in adults. 2022. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-pulmonary-hypertension-of-unclear-etiology-in-adults?search=Pulmonary arterial hypertension diagnosis&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-pulmonary-hypertension-of-unclear-etiology-in-adults?search=Pulmonary%20arterial%20hypertension&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)

(9) Swinnen K, Quarck R, Godinas L, Belge C, Delcroix M. Learning from registries in pulmonary arterial hypertension: pitfalls and recommendations. July 2019. Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/16000617.0050-2019>

(10) Lewis RA, Durrington C, Condliffe R, Kiely DG. BNP / NT-proBNP in pulmonary arterial hypertension: time for point-of-care testing? 2020;(156). Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/16000617.0009-2020>

(11) Up to date [Internet]. William Hopkins M, Lewis J Rubin M. Treatment of pulmonary arterial hypertension (group 1) in adults: Pulmonary hypertension-specific therapy. 2022. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-pulmonary-arterial-hypertension-group-1-in-adults-pulmonary-hypertension-specific-therapy?search=Pulmonary arterial hypertension &source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-pulmonary-arterial-hypertension-group-1-in-adults-pulmonary-hypertension-specific-therapy?search=Pulmonary%20arterial%20hypertension&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)

(12) Kylhammar D, Kjellstro B, Hjalmarsson C, Jansson K, Wikstro G, Nisell M, et al. Pulmonary arterial hypertension A comprehensive risk stratification at early follow-up determines prognosis in pulmonary arterial hypertension. 2018;4175–81.

(13) Humbert M, Farber HW, Ghofrani HA, Benza RL, Busse D, Meier C, et al. Risk assessment in pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* [Internet]. 2019;53(6). Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.02004-2018>

(14) Weatherald J, Boucly A, Sitbon O. Risk stratification in pulmonary arterial hypertension. *Curr Opin Pulm Med*. 2018;24(5):407–15.

(15) Ramjug S, Adão R, Lewis R, Coste F, De Man F, Jimenez D, et al. Highlights from the ERS international congress 2018: Assembly 13 - pulmonary vascular diseases. *ERJ Open Res* [Internet]. 2019;5(1). Available from:

<http://dx.doi.org/10.1183/23120541.00202-2018>

- (16) DynaMed. [Internet] Pulmonary Arterial Hypertension (PAH). EBSCO Information Services. Accessed November, 2022. Available from: <https://www.dynamed.com/condition/pulmonary-arterial-hypertension-pah>.
- (17) Yaghi S, Novikov A, Trandafirescu T. Clinical update on pulmonary hypertension. 2020;(Lv):821–7.
- (18) Lokhorst C, Werf S Van Der, Berger RMF. Risk stratification in adult and pediatric pulmonary arterial hypertension : A systematic review. 2022; (November).
- (19) Galiè N, Channick RN, Frantz RP, Grünig E, Jing ZC, Moiseeva O, et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* [Internet]. 2019;53(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01889-2018>
- (20) Ford HJ. The Pursuit of Risk Assessment and Stratification Tools in Pulmonary Arterial Hypertension Have We Seen the Lite ? *Chest* [Internet]. 2021;159(1):14–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.10.026>
- (21) Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2016;37(1):67–119.
- (22) Kjellström B, Hjalmarsson C, Kylhammar D, Rådegran G. Pulmonary arterial hypertension: assessing risk to improve prognosis. *Expert Rev Cardiovasc Ther* [Internet]. 2019;0(0):1. Available from: <https://doi.org/10.1080/14779072.2019.1548278>
- (23) Yaylalı YT, Başarıcı İ, Avcı BK, Meriç M, Sinan ÜY, Şenol H, et al. Risk assessment and survival of patients with pulmonary hypertension: Multicenter experience in Turkey. *Anatol J Cardiol*. 2019;21(6):322–30.
- (24) Leuchte HH, Gall H, Halank M, Hoepfer MM, Kaemmerer H, Kähler C, et al. Risk stratification strategy and assessment of disease progression in patients with pulmonary arterial hypertension : Updated Recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol* [Internet]. 2018;272:20–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.08.084>

- (25) Dardi F, Manes A, Guarino D, Zuffa E, Lorenzis A De, Magnani I, et al. A pragmatic approach to risk assessment in pulmonary arterial hypertension using the 2015 European Society of Cardiology / European Respiratory Society guidelines. 2021;1–10.
- (26) Sinning C, Schrage B. Right Ventricular Index for Risk Stratification of Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. 2018;249–58.
- (27) Ramjug S, Weatherald J, Sahay S, Foris V, Chandran N, Bokan A, et al. ERS International Congress , Madrid , 2019 : highlights from the Pulmonary Vascular Diseases Assembly. 2019; (May 2020). Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/23120541.00304-2020>
- (28) Hur DJ, Sugeng L. Non-invasive Multimodality Cardiovascular Imaging of the Right Heart and Pulmonary Circulation in Pulmonary Hypertension. 2019;6(March):1–26.
- (29) Zelniker TA, Huscher D, Vonk A, Ralf N, Tobias E, Hans JL. The 6MWT as a prognostic tool in pulmonary arterial hypertension : results from the COMPERA registry. Clin Res Cardiol [Internet]. 2018;107(6):460–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00392-018-1207-5>
- (30) Farina S, Correale M, Bruno N, Paolillo S, Salvioni E, Badagliacca R, et al. The role of cardiopulmonary exercise tests in pulmonary arterial hypertension. 2018;1–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/16000617.0134-2017>
- (31) Huang YJ, Arbor A, Segal LN. Against the Odds : Risk Stratification with Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Pulmonary Arterial Hypertension. 2019;(2):403–5.
- (32) Strain V. Editorial for “ Risk Stratification and Outcomes in Patients with Pulmonary Hypertension : Insights into Right. 2022;1–2.
- (33) Panel P, Hirani N, Brunner NW, Kapasi A, Chandy G, Rudski L, et al. Canadian Cardiovascular Society / Canadian Thoracic Society Position Statement on Pulmonary Hypertension. Can J Cardiol [Internet]. 2020;36(7):977–92. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2019.11.041>
- (34) Hendriks PM, Groep LD Van De, Veen KM, Thor MCJ Van. Prognostic value

of brain natriuretic peptides in patients with pulmonary arterial hypertension : A systematic review and meta-analysis. 2022;

(35) Simpson CE, Damico RL, Hassoun PM, Martin LJ, Yang J, Nies MK, et al. Noninvasive Prognostic Biomarkers for Left-Sided Heart Failure as Predictors of Survival in Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest* [Internet]. 2020;157(6):1606–16. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.12.037>

(36) Darocha S, Florczyk M, Pietrasik A, Piotr K, Piłka M. Circulating Blood-Based Biomarkers in Pulmonary Hypertension. 2022;1–18.

(37) Beshay S, Sahay S, Humbert M. Evaluation and management of pulmonary arterial hypertension. *Respir Med* [Internet]. 2020;171(July):106099. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106099>

(38) Heiser C. Risk Stratification in Pulmonary Arterial Hypertension : Do Not Forget the Patient Perspective. 2020;(9):675–7.

(39) Lewis RA, Armstrong I, Bergbaum C, Brewis MJ, Cannon J, Charalampopoulos A, et al. EmPHasis-10 health-related quality of life idiopathic and connective tissue disease- associated pulmonary arterial hypertension : results from a UK multicentre study. May 2020.