



## **Hipertensión Pulmonar: estratificación de riesgo. Impacto de su reducción en el pronóstico.**

*Pulmonary Hypertension: Risk stratification. Impact of its reduction in the prognosis*

**VANESA GREGORIETTI**

Sanatorio Sagrado Corazón. Hospital El Cruce  
(1430) Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.  
Correo electrónico

---

*El autor de este trabajo declara al mismo no afectado por conflictos de interés*  
Recibido 02-ABR-2019 – ACEPTADO 17-MAYO-2019.

### RESUMEN

La hipertensión pulmonar es una enfermedad incurable con una mediana de supervivencia de 7 años, que en la etapa crónica se caracteriza por elevada morbimortalidad con múltiples hospitalizaciones que anuncian una rápida progresión de la enfermedad. Por lo antes mencionado, la capacidad del médico para diagnosticarla, evaluar la etiología, dirimir la progresión de la misma, y determinar el riesgo exacto es fundamental, para así poder determinar el cuidado óptimo de los pacientes, y su adecuada terapéutica. La predicción de riesgo integral es esencial para individualizar las decisiones terapéuticas, para ello se cuenta con varias herramientas disponibles para evaluar el riesgo, entre las que se incluyen las de la Sociedad Europea de Cardiología / Sociedad Respiratoria Europea (2015), las Guías Niza de Hipertensión Pulmonar (2013-2018), o la ecuación del registro francés, entre otras. Ninguno de los scores de predicción de riesgo han sido prospectivamente validados; sin embargo, las guías han podido extraer de ellos datos para elaborar un sistema de alertas que ayuda a estratificar el riesgo y aportar algoritmo pronóstico.

**Palabras clave:** Hipertensión pulmonar. Morbi-mortalidad. Scores de riesgo

### ABSTRACT

Pulmonary hypertension is an incurable disease with a median survival of 7 years, which in the chronic stage is characterized by high morbidity and mortality with multiple hospitalizations that announce a rapid progression of the disease. Therefore, the ability of the doctor to diagnose, assess the etiology, determine the progression, and determine the exact risk is essential in order to determine the optimal care of patients, and its appropriate therapy. The prediction of a comprehensive risk is essential to individualize therapeutic decisions, for which several tools are available to assess risk, including those of the European Society of Cardiology / European Respiratory Society (2015), the Nice Guidelines for Pulmonary Hypertension (2013-2018), or the equation of the French registry, among others. None of the risk prediction scores have been prospectively validated; however, the guidelines have been able to extract data from them to develop a warning system that helps to stratify the risk and provide a prognostic algorithm.

**Key words:** Pulmonary hypertension. Morbi-mortality. Risk scores.

### INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una enfermedad crónica y rápidamente progresiva, que se caracteriza por un extenso estrechamiento de la vasculatura pulmonar, lo que provoca incremento

en la resistencia vascular pulmonar, con la consecuente disfunción ventricular derecha y eventual muerte del paciente.

Actualmente hay varios medicamentos aprobados, desarrollados como terapias individuales o combinadas, que en los últimos años han mejorado la morbimortalidad en la HAP.

Sin embargo, a pesar de la mejora en la supervivencia a corto plazo con estas nuevas terapias efectivas, la HAP sigue siendo una enfermedad incurable con una mediana supervivencia de 7 años [1].

En la etapa crónica, la HAP se caracteriza por elevada morbimortalidad con múltiples hospitalizaciones que anuncian una rápida progresión de la enfermedad [2-3].

Es por lo antes mencionado que la capacidad del médico para diagnosticar la HAP, evaluar la etiología, dirimir la progresión de la misma, y determinar el riesgo exacto es fundamental para así poder determinar el cuidado óptimo de los pacientes, y su adecuada terapéutica.

La estratificación adecuada del riesgo permite a los médicos determinar el pronóstico del paciente, identificar el tratamiento, y monitorear la progresión de la enfermedad y la respuesta del paciente a la terapéutica instaurada [3].

La evaluación para pacientes con HAP debe incluir una gama de aspectos clínicos, hemodinámicos y parámetros de ejercicio, realizados en forma serial a lo largo del curso de tratamiento.

La estratificación del riesgo también puede ayudar a los médicos a asignar mejor los recursos de tratamiento en entornos donde escasean. Si se adopta ampliamente, la predicción de riesgo puede mejorar la consistencia de los enfoques de tratamiento entre los profesionales que manejan esta patología y mejorar la puntualidad de la derivación para trasplante [3].

Por lo tanto, la predicción de riesgo integral es esencial para individualizar las decisiones de tratamiento en la era actual, para ello se cuenta con varias herramientas disponibles para evaluar el riesgo en HAP; entre las que se incluyen: Sociedad Europea de Cardiología / Sociedad Respiratoria Europea (2015), Guías Niza de hipertensión pulmonar (2013-2018), la ecuación de registro francés, entre otras [4-5].

Estos registros y evaluaciones han proporcionado información de importancia, en cuanto a factores modificables (por ejemplo, distancia en el test de caminata de 6 minutos, clase funcional, niveles séricos de péptido natriurético cerebral) y factores de riesgo no modificables (p ej., edad, sexo, etiología de la HAP), que predicen la supervivencia.

En esta edición se exploran los factores de riesgo, y su impacto en el pronóstico de los pacientes.

## EPIDEMIOLOGIA

Si bien se sabe que la HAP es más prevalente en mujeres. El sexo masculino se mostró como un indicador de mal pronóstico en el registro francés de pacientes con HAP. La edad mayor a 60 años, mostró mayor riesgo de mortalidad en el registro REVEAL (Registro para evaluar a temprano y largo plazo el tratamiento de HAP) [6].

Basado en etiología, los pacientes con HAP asociada a la esclerosis sistémica tienen un peor pronóstico en comparación con los pacientes con las formas idiopáticas u otras formas de enfermedad del tejido conectivo asociada a HAP. Del mismo modo, los pacientes con BMPR2 (proteína morfogenética ósea receptor II) han evidenciado que tienen mayor presión arterial pulmonar media (PAP) y mayor resistencia vascular pulmonar (RVP), lo que indica una mayor severidad y peor pronóstico [7-8].

## CLASE FUNCIONAL

La clasificación funcional permite la diferenciación del estado de los pacientes basado en la clasificación de OMS (Organización Mundial de la Salud). Aunque la evaluación de la clase funcional (CF) solo se basa en una escala de 4 niveles, es notablemente consistente, siendo una herramienta clínica eficaz que debe seguir utilizándose en la práctica clínica.

La clasificación también se puede utilizar como base, para la determinación de la terapia o la toma de decisiones de tratamiento [9].

Los estudios demostraron que los pacientes en CF I o II tienen mejor pronóstico que los asignados a FC III o IV 6. Además, la CF es una variable clave en la mayoría de los modelos predictivos de HAP.

Las terapias reflejan la importancia del CF en la estrategia de tratamiento, ya que es un poderoso predictor de resultado. Los pacientes con HAP que mejoran su CF en el seguimiento luego de instaurar una terapéutica, tiene impacto sobre la supervivencia independientemente de la causa y / o el tiempo de diagnóstico. Basado en estos hallazgos, pacientes que no mejoran la CF, a pesar de tratamiento, y en ausencia de empeoramiento de otras comorbilidades, o aquellos que deben ser reevaluados, para definir una escalada de tratamiento [9-10].

El síncope es considerado un marcador de síntomas de FC IV, tiene adicional relevancia pronóstica en HAP y es un claro indicador de severidad de la enfermedad.

## TEST DE CAMINATA DE 6 MINUTOS Y PRUEBA DE EJERCICIO

La mayoría de los estudios con Test de Caminata 6 minutos (TC6M) en HAP han encontrado una relación con mortalidad / supervivencia.

Algunos estudios han encontrado un umbral específico en la distancia recorrida (p.ej., 380 m ó 440 m) para predecir la supervivencia, pero estos no fueron aleatorizados y controlados.

Sin embargo, el umbral de 440 metros es ahora aceptado en las guías como objetivo, y se ha encontrado que este valor determina el bajo riesgo.

La evaluación del porcentaje pronosticado del TC6M no ha agregado mayor valor predictivo que el valor absoluto.

Si bien la mejoría de la distancia recorrida ( $\geq 41.8$  m) fue recientemente correlacionado con menor tasa de eventos; los datos duros actuales sugieren que el TC6M tiene valor pronóstico en el basal; pero el valor de este parámetro solo como marcador de estado clínico más allá de la línea de base parece limitado.

El empeoramiento de la distancia recorrida, claramente se asoció con mal pronóstico, pero el efecto de mejoría no fue de la misma manera concluyente; por lo tanto es importante entender que el efecto de mejoría en el TC6M en el pronóstico fue mucho menor que el efecto de empeoramiento [11-13].

La prueba de esfuerzo ofrece una alternativa al TC6M en poblaciones menos enfermas. La reducción de la capacidad de ejercicio indica un peor perfil hemodinámico, y lo más importante, predice mortalidad en pacientes con HAP [14-16].

## PÉPTIDO NATRIURÉTICO CEREBRAL

El péptido natriurético cerebral, llamado BNP por su sigla en inglés (*brain natriuretic peptide*) es una hormona secretada principalmente por disfunción miocárdica, cuyos niveles aumentan en proporción al grado de afectación del ventrículo derecho, expresión de Insuficiencia Cardíaca. Se ha demostrado que es un predictor independiente de mortalidad en pacientes con HAP.

Un análisis del **REVEAL** (*Registry to Evaluate Early and Long-term PAH Disease Management*) indicó que pacientes con un valor basal de BNP en plasma  $>180$  pg / ml tenía una supervivencia significativamente menor al año que los pacientes con un valor basal de BNP  $\leq 180$  pg / ml, sin embargo el umbral de BNP óptimo es de 340 pg / mL, ya que predice fuertemente la supervivencia a 5 años [12,17].

Sin embargo, la reducción del BNP durante el seguimiento se asoció con una disminución del riesgo de mortalidad, mientras que un aumento de BNP fue asociado con un aumento de aproximadamente 3 veces el riesgo de muerte.

En el algoritmo de la Sociedad Europea de Cardiología se encuentra como punto de corte para BNP de alto riesgo a un valor mayor o igual a 300 ng / L, y en el caso de utilizar el NT-proBNP (péptido natriurético cerebral N-terminal), el punto corte es de 1400 ng / L.

## IMÁGENES

Tanto la ecocardiografía como la resonancia magnética cardíaca (RMC), permiten una evaluación medidas de la función ventricular derecha (VD), que es fundamental para el pronóstico de riesgo.

El valor de la excursión sistólica del plano anular tricúspide  $<1.8$  cm, se ha asociado con reducción de la supervivencia de 2 años en HAP [18]. De forma similar, pacientes que presentan un área auricular derecha  $>18$  cm<sup>2</sup>, ya sea basal o en el seguimiento, tienen mayor riesgo de mortalidad.

El derrame pericárdico también es un fuerte predictor de mortalidad en pacientes con HAP, y es un indicador de alto riesgo, como así también la dilatación del VD [19].

RMN cardíaca es otro estudio no invasivo, pero que en nuestro medio implica un mayor costo, nos permite la visualización y medición directa de la anatomía y función del corazón derecho y se está convirtiendo en una herramienta cada vez más utilizada [20-23].

## CATETERISMO DERECHO

El Cateterismo derecho, no solo es el “patrón oro” para el diagnóstico de HAP, sino que nos permite un adecuado monitoreo del paciente, y si bien tiene en contra ser un estudio invasivo, es necesario.

Permite monitorizar la aurícula derecha, presiones, resistencias, oxígeno venoso mixto, saturación, gasto e índice cardíaco.

Deterioro en estos parámetros han sido significativamente asociados con malos resultados [17,24].

## LABORATORIO

Muchos de los correlatos de laboratorio de supervivencia reflejan el daño subclínico del VD, bajo gasto cardíaco, congestión y desnutrición propias del estadio avanzado de la enfermedad. Incluyendo bilirrubina total, creatinina, albúmina, ácido úrico, troponina y sodio plasmático.

La disfunción renal ha demostrado ser un marcador de riesgo de mortalidad en pacientes con HAP.

Altos niveles de ácido úrico en suero se correlaciona con peores resultados en la morbimortalidad de este grupo de pacientes.

Cambios en albúmina y bilirrubina total están relacionados con la supervivencia global. La hiponatremia predice alta mortalidad.

La troponina elevada, en cualquier nivel significativamente detectable, se asocia independientemente con severidad y mortalidad de la enfermedad [24-25].

## HOSPITALIZACIONES

La hospitalización en si constituye un riesgo de mortalidad para los pacientes con HAP. En la naturaleza progresiva de la HAP se ha observado que el empeoramiento clínico (definido como hospitalización por cualquier causa o la introducción de un prostanóide parenteral por cualquier razón) se asoció con un aumento de 2 años en la mortalidad.

Según datos del **REVEAL**, la hospitalización por todas las causas en los últimos 6 meses fue un predictor independiente tanto de la muerte como de hospitalización recurrente [2,4,25].

## EVALUACIONES DE RIESGOS: HERRAMIENTAS

La evaluación de riesgos en HAP pretende ayudar a definir sobre la trayectoria de la enfermedad, identificar objetivos de tratamiento, estratificar al paciente. Pretende ayudar a la toma de decisiones clínicas.

Hay varias herramientas disponibles, desde la 6ta reunión en Niza se definió al paciente en bajo, medio y elevado riesgo, también se cuenta con el score de riesgo **REVEAL**, entre otros. En **Tabla 1** (Galie) y **Tabla 2** (REVEAL) se observan los dos score de riesgo más utilizados.

**Tabla 1.** Evaluación del riesgo de mortalidad al año (Galie 2015).

Factor de riesgo	Riesgo	
	Bajo < 5%	Intermedio 5- 10%
Signos clínicos ICD	Ausente	Ausente
Progresión de los síntomas	No	Lenta
Síncope	No	Ocasional (*)
Capacidad funcional OMS	I-II	III
PM6M	> 440 metros	165-440 metros
PECP	VO2máx > 15 ml/min/kg (>65% predicho)	VO2máx > 11-15 ml/min/kg (35-65% predicho)
	Pendiente VE/VCO2 < 36	Pendiente VE/VCO2 36-44.9
BNP o NT-proBNP	BNP < 50 ng/l NT-proBNP < 300 ng/ml	BNP 50-300 ng/l NT-proBNP 300-1400 ng/ml
Ecocardiograma, RNM cardiaca	Área AD < 18 cm <sup>3</sup> Sin derrame pericárdico	Área AD 18-26 cm <sup>3</sup> Sin o mínimo derrame pericárdico
Hemodinamia	PAD < 8mmHg IC ≥ 2.5 l/min/m <sup>2</sup> SvO2 > 65%	PAD 8-14 mmHg IC 2.0-2.4 l/min/m <sup>2</sup> SvO2 60-65%

**Tabla 2.** Sobrevida al año en pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP), previamente o recientemente diagnosticada – **REVEAL**.

### PARAMETROS

#### OMS grupo 1.

- HAP asociada a enfermedades del tejido conectivo.
- HAP asociada a hipertensión portal.

- HAP familiar.

**Comorbilidad.**

- Insuficiencia renal.

**Características demográficas.**

- Varón >60 años

**Clase funcional NYHA/OMS.**

- I / III / IV

**Signos vitales**

- Presión sistólica <110 mmHg
- Frecuencia cardíaca >92 lat/min

**BNP (brain natriuretic peptide) péptido natriurético cerebral (\*)**

- < 50 picog/ml
- >180 picog/ml

**Ecocardiograma.**

- Derrame pericárdico

**Capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO).**

- % estimado DLCO  $\geq$ 80
- % estimado DLCO  $\leq$  32

**Cateterismo cardíaco derecho.**

- mRAP >20 mmHg en 1 año
- PVR >32 unidades Wood

**HAP:** hipertensión arterial pulmonar; **mRAP:** presión media aricular derecha;

**PVR:** resistencia vascular pulmonar -- (\*) En caso que no esté disponible el **BNP**, se puede emplear el NT pro-BNP-N-terminal, aplicando valores de corte <300 picog/ml y >1500 picog/ml.

## EVALUACIÓN

La evaluación de riesgo debe tener un enfoque multifacético, utilizando herramientas que abarcan la amplia gama de factores evaluables, independientemente de si son modificables o no; y se deberá repetir en el seguimiento del paciente a lo largo del continuo de la enfermedad.

Inicial y posterior a cada escalada del tratamiento. Siempre con un enfoque basado en el riesgo.

Se recomiendan evaluaciones formales utilizando cada 3 meses después de los cambios terapéuticos y semestralmente por lo menos si el paciente está estable.

## CONCLUSIONES

La evaluación de riesgo forma parte esencial del manejo del paciente con HAP y debe realizarse de forma serial utilizando una combinación de parámetros para seguir la progresión de la enfermedad.

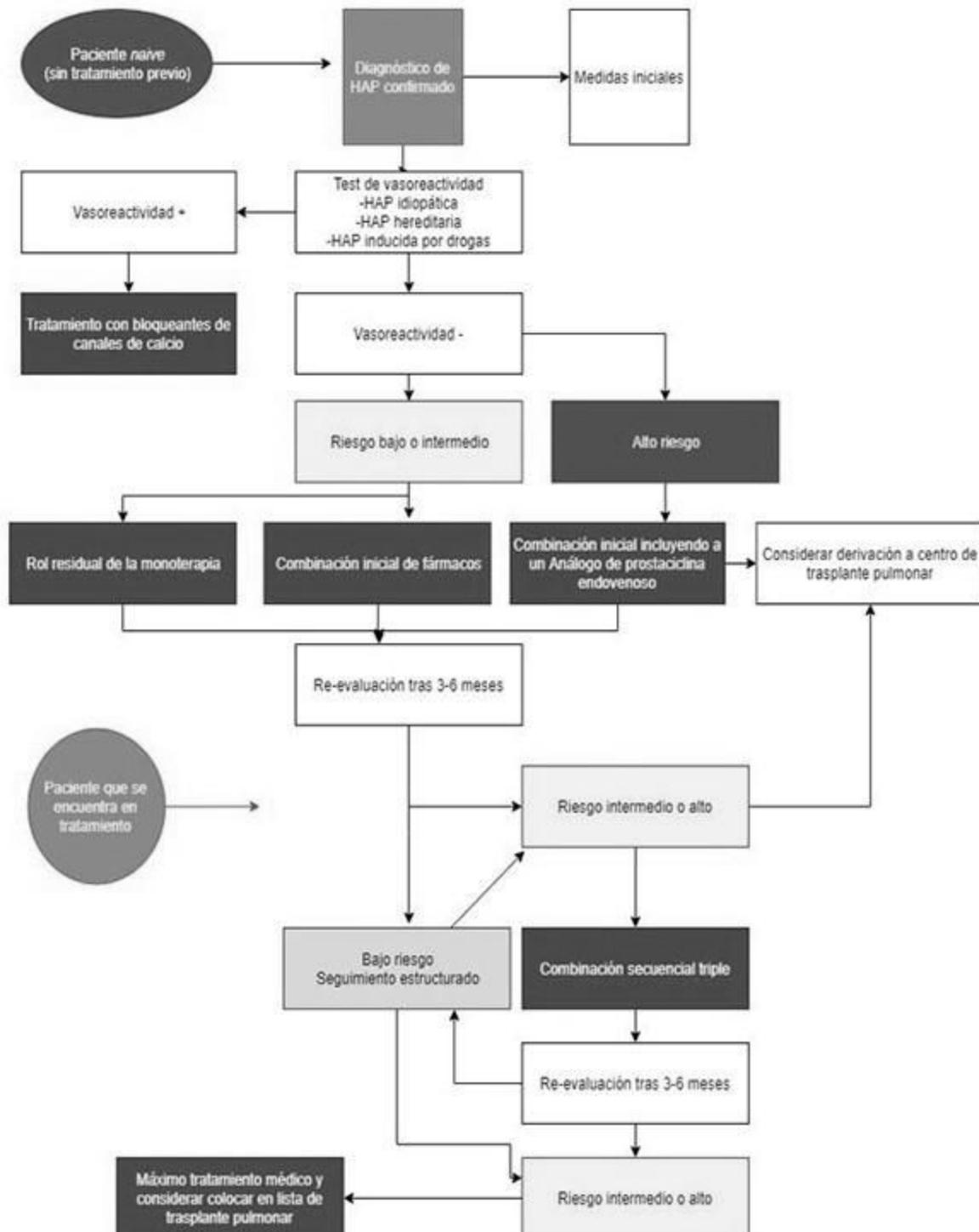
Tanto registros de HAP en Europa como en Estados Unidos han aportado pruebas para una serie de factores pronósticos y condujo al desarrollo de sistemas independientes de puntuación de riesgo.

Estas herramientas de evaluación de riesgo han demostrado ser eficaces para predecir con precisión la supervivencia en múltiples cohortes de pacientes. Sin embargo, las herramientas de predicción de riesgo de HAP disponibles tienen limitaciones [26-28].

Es importante destacar que ninguno de los scores de predicción de riesgo de HAP han sido prospectivamente validados.

Sin embargo las guías han podido extraer de ellos datos para elaborar una especie de semáforo que nos ayuda a estratificar el riesgo de los pacientes y se puede aportar gracias a ellos un algoritmo pronóstico (**Figura 1**).

**Figura 1.**



## BIBLIOGRAFÍA

1. Benza; Miller DP, Barst RJ, et al. An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL Registry. *Chest* **2012**; 142: 448-56.
2. Frantz RP, Schilz RJ, Chakinala MM, et al. Hospitalization and survival in patients using epoprostenol for injection in the PROSPECT observational study. *Chest* **2015**; 147: 484-94.
3. Frost AE, Badesch DB, Miller DP, et al Evaluation of the predictive value of a clinical worsening definition using 2-year outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension: a REVEAL Registry analysis. *Chest* **2013**; 144: 1521-29.
4. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, 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: 67-119.
5. Humbert M, Sitbon O, Yaïci A, et al. Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* **2010**; 36: 549-55.
6. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* **1991**; 115: 343-49.
7. Launay D, Sitbon O, Le Pavec J, et al. Long term outcome of systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension treated with bosentan as first-line monotherapy followed or not by the addition of prostanoids or sildenafil. *Rheumatology (Oxford)* **2010**; 49: 490-500.
8. Evans JD, Girerd B, Montani D, et al. BMPR2 mutations and survival in pulmonary arterial hypertension: an individual participant data meta-analysis. *Lancet Respir Med* **2016**; 4: 129-37.
9. Taichman DB, McGoon MD, Harhay MO, et al. Wide variation in clinicians' assessment of New York Heart Association/World Health Organization functional class in patients with pulmonary arterial hypertension. *Mayo Clin Proc* 2009; 84: 586 - 592.
10. Sitbon O, Galiè N. Treat-to-target strategies in pulmonary arterial hypertension: the importance of using multiple goals. *Eur Respir Rev* **2010**; 19: 272-78.
11. McLaughlin VV, Presberg KW, Doyle RL, et al; American College of Chest Physicians. Prognosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* **2004**; 126 (Suppl 1): 78S-92S.
12. Boucly A, Weatherald J, Savale L, et al. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* **2017**; 50 doi: 10.1183/13993003.00889-2017.
13. Hoeper MM, Kramer T, Pan Z, et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. *Eur Respir J* **2017**; 50 doi: 10.1183/13993003.00740-2017.
14. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Miller DP, et al. The REVEAL Registry risk score calculator in patients newly diagnosed with pulmonary arterial hypertension. *Chest* **2012**; 141: 354-62.
15. Fritz JS, Blair C, Oudiz RJ, et al. Baseline and follow-up 6-min walk distance and brain natriuretic peptide predict 2-year mortality in pulmonary arterial hypertension. *Chest* **2013**; 143: 315-23.
16. Lee WT, Peacock AJ, Johnson MK. The role of per cent predicted 6-min walk distance in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* **2010**; 36: 1294-1301.
17. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, 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.
18. Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, et al. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* **2006**; 174: 1034-41.
19. Badagliacca R, Papa S, Valli G, et al. Echocardiography Combined With Cardiopulmonary Exercise Testing for the Prediction of Outcome in Idiopathic Pulmonary Arterial

- Hypertension. *Chest* **2016**; 150: 1313-22.
20. McLure LE, Peacock AJ. Cardiac magnetic resonance imaging for the assessment of the heart and pulmonary circulation in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* **2009**; 33: 1454-66.
  21. Peacock AJ, Vonk Noordegraaf A. Cardiac magnetic resonance imaging in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev* **2013**; 22: 526-34.
  22. Baggen VJ, Leiner T, Post MC, et al. Cardiac magnetic resonance findings predicting mortality in patients with pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* **2016**; 26: 3771-80.
  23. Peacock AJ, Crawley S, McLure L, et al. Changes in right ventricular function measured by cardiac magnetic resonance imaging in patients receiving pulmonary arterial hypertension-targeted therapy: the EURO-MR study. *Circ Cardiovasc Imaging* **2014**; 7: 107-14.
  24. Kane GC, Maradit-Kremers H, Slusser JP, et al. Integration of clinical and hemodynamic parameters in the prediction of long-term survival in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* **2011**; 139: 1285-93.
  25. Heresi GA, Tang WH, Aytekin M, Sensitive cardiac troponin I predicts poor outcomes in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* **2012**; 39: 939-44.
  26. Benza RL, Raina A, Gupta H, et al. Bosentan-based, treat-to-target therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: results from the COMPASS-3 study. *Pulm Circ* **2018**; 8: doi: 10.1177/2045893217741480.
  27. Sitbon O, Benza RL, Badesch DB, et al. Validation of two predictive models for survival in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* **2015**; 46: 152-64.
  28. Benza RL, Elliott CG, Farber HW, et al. Updated Risk Score Calculator for Pulmonary Arterial Hypertension Patients. *J Heart Lung Transplant* **2017**; 36 (Suppl 4): S19.

Publicación: xxxxx 2019