

HIPERTENSIÓN PULMONAR E INSUFICIENCIA CARDIACA ¿causa o efecto?

**XII Reunión de Insuficiencia Cardiaca
Ibiza, 6 de Mayo 2010**

Dr. FJ Carrasco Sánchez

Unidad de Gestión Clínica de Medicina Interna

Área Hospitalaria Juan Ramón Jiménez . Huelva



REVIEW ARTICLE

THE INTERNATIONAL JOURNAL OF
CLINICAL PRACTICE

Pulmonary hypertension in chronic heart failure

D. Bonderman, A.M. Martischnig, D. Moertl, I. M. Lang

Int J Clin Pract, March 2009, **63** (Suppl. 161), 4–10
doi: 10.1111/j.1742-1241.2008.01950.x

PUESTA AL DÍA

Corazón derecho y circulación pulmonar (III)

La circulación pulmonar en la insuficiencia cardiaca

Juan F. Delgado

Rev Esp Cardiol. 2010;63(3):334-45

Unidad de Insuficiencia Cardiaca y Trasplante. Servicio de Cardiología.
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

Heart Failure and Pulmonary Hypertension

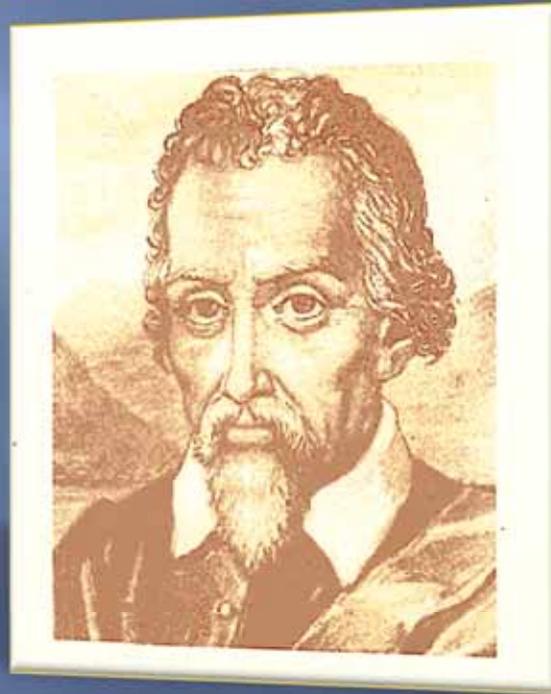
Heart Failure Clin 6 (2010) 215–222
doi:10.1016/j.hfc.2009.11.007
1551-7136/10/\$ – see front matter © 2010 Elsevier

Jordan T. Shin, MD, PhD^{a,b,*}, Marc J. Semigran, MD^b

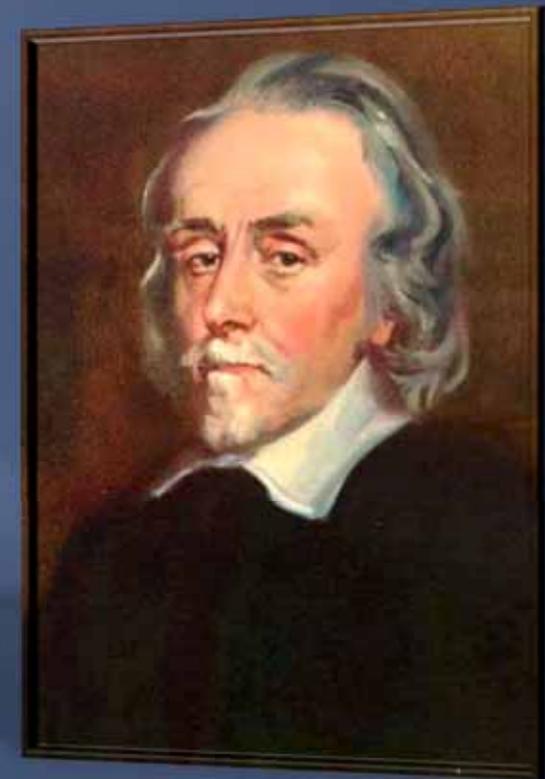
BREVE RECUERDO HISTORICO



**Ibn al-Nafis d Siria
Siglo XIII**



**Miguel Servet
Siglo XVI**



**William Harvey
(1578-1657)**

DEFINICIONES

Métodos invasivos

Presión arterial pulmonar (PAPm) \geq 25 mm Hg en reposo

Presión capilar pulmonar (PCP) $>$ 15 mm Hg

ó

Presión arterial sistólica pulmonar (PASP) $>$ 35 mm Hg
¿Presión pulmonar normal?

PAPm 14 ± 3 mm Hg

AUMENTA CON LA EDAD

Clinical Correlates and Reference Intervals for Pulmonary Artery Systolic Pressure Among Echocardiographically Normal Subjects

Brendan M. McQuillan, Michael H. Picard, Marcia Leavitt and Arthur E. Weyman

Circulation 2001;104:2797-2802

DOI: 10.1161/hc4801.100076

HP y EDAD

TABLE 4. Reference Ranges for RV to RA Pressure Gradient and PASP*

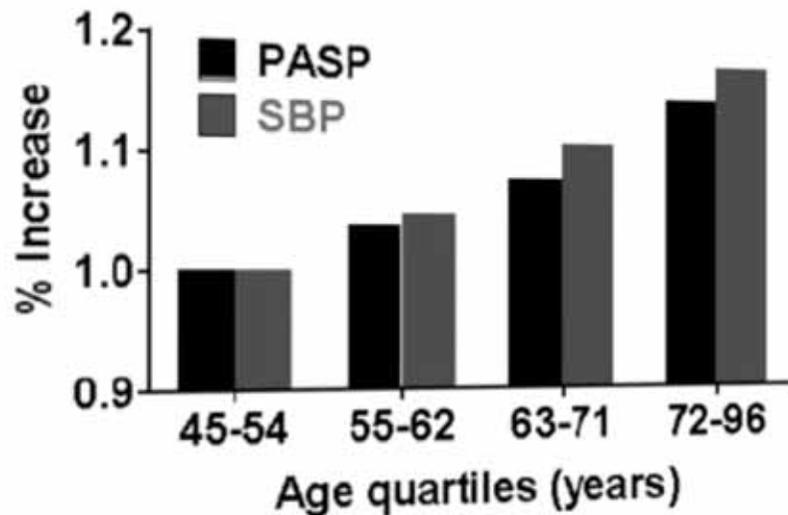
Variable	n	Women (n=2065)			Men (n=1147)		
		RV to RA Gradient, mm Hg		PASP†, mm Hg 95% CI	RV to RA Gradient, mm Hg		PASP†, mm Hg 95% CI
		Mean±SD	95% CI		Mean±SD	95% CI	
Age, y							
<20	856	16.4±4.0	8.6, 24.2	18.6, 34.2	17.2±4.6	8.2, 26.2	18.2, 36.2
20 to 29	669	16.8±3.9	9.2, 24.4	19.2, 34.4	18.1±4.2	9.9, 26.3	19.9, 36.3
30 to 39	650	17.5±4.2	9.3, 25.7	19.3, 35.7	18.1±4.8	8.7, 27.5	18.7, 37.5
40 to 49	494	18.7±4.5	9.9, 27.5	19.9, 37.5	18.7±4.9	9.1, 28.3	19.1, 38.3
50 to 59	344	19.8±4.9	10.2, 29.4	20.2, 39.4	20.8±5.0	11.0, 30.6	21.0, 40.6
≥60	199	21.3±5.5	10.5, 32.1	20.5, 42.1	22.4±5.7	11.2, 33.6	21.2, 43.6
BMI, kg/m²							
<20	645	16.7±4.5	7.9, 25.5	17.9, 35.5	16.8±4.8	7.4, 26.2	17.4, 36.2
20 to <25	1464	17.6±4.2	9.4, 25.8	19.4, 35.8	18.3±4.8	8.9, 27.7	18.9, 37.7
25 to <30	753	18.5±4.7	9.3, 27.7	19.3, 37.7	18.7±4.6	9.7, 27.7	19.7, 37.7
30 to <35	241	19.9±5.2	9.7, 30.1	19.7, 40.1	20.7±5.2	10.5, 30.9	20.5, 40.9
≥35	95	20.8±4.8	11.4, 30.2	21.4, 40.2	19.2±5.8	7.8, 30.6	17.8, 40.6
All	3212	17.9±4.6	8.9, 26.9	18.9, 36.9	18.2±4.9	8.6, 27.8	18.6, 37.8

*After exclusion of subjects (n=578) potentially at higher risk of pulmonary hypertension on the basis of clinical referral categories (Table 3); †assuming RA pressure=10 mm Hg.

Age-Associated Increases in Pulmonary Artery Systolic Pressure in the General Population

Carolyn S.P. Lam, MBBS, MRCP; Barry A. Borlaug, MD; Garvan C. Kane, MD, PhD;
Felicity T. Enders, PhD; Richard J. Rodeheffer, MD; Margaret M. Redfield, MD

(*Circulation*. 2009;119:2663-2670.)



Cuartiles (n = 2042)

PASP (mm Hg)

(1) 26 ± 4 mm Hg

(2) 27 ± 4 mm Hg

(3) 28 ± 5 mm Hg

(4) 30 ± 6 mm Hg

**CENTRARSE EN LA PRESIÓN DE LA ARTERIA
PULMONAR OCULTA LA ETIOLOGÍA DE LA HP
(OMS)**

**Sistema de clasificación de la
Hipertensión Pulmonar**
Hipertensión Pulmonar
Sistema de clasificación de la

Clasificación de la hipertensión pulmonar

(Dana Point, 2008)

1. GRUPO I (Hipertensión arterial pulmonar). Anomalías primarias en la anatomía o función vascular pulmonar
2. *GRUPO II (Hipertensión pulmonar causada por cardiopatía izquierda) Hipertensión venosa pulmonar.*
3. GRUPO III (Hipertensión pulmonar por enfermedades pulmonares y/o hipoxemia)
4. GRUPO IV (Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica)
5. GRUPO V (Hipertensión pulmonar con mecanismos poco claros o multifactoriales)

hipertensión pulmonar

causada por cardiopatía izquierda (grupo 2)
causada por cardiopatía izquierda (grupo 2)

CENTRÉMONOS

Responder unas preguntas

- ▣ ¿Causa o efecto?
- ▣ ¿Cómo diagnosticar la HP en la práctica clínica diaria?
- ▣ ¿Cuál es la presentación clínica?
- ▣ ¿Qué impacto tiene la HP en los pacientes con insuficiencia cardiaca?
- ▣ ¿Cuál sería el abordaje terapéutico?
- ▣ Perspectivas de futuro

Table 3 I Recommendations for PH due to left heart disease

Statement

- Tratamiento de la IC (I)
- Out-of proportion : incluir en ensayos clínicos (IIa)
- Hacer eco-doppler (IIa)
- Medida invasiva de la PCP para confirmar (IIb)
- Cateterismo derecho si HP severa por eco-doppler (IIb)
- Contraindicados los fármacos específicos de la HP arterial (III)

of pulmonary hypert

**The Task Force for the Diag
Hypertension of the Europea
the European Respiratory So
International Society of Heart**

The use of PAH specific drug therapy is not recommended in patients with PH due to left heart disease

III

C

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT)

FISIOPATOLOGÍA

Hipertensión pulmonar cardiopatías

GRADIENTE TRANSPULMONAR (GTP)

($GTP = PAP_m - PCP$)

FASE PASIVA

```
graph TD; A[FASE PASIVA] --> B[FASE REACTIVA]; B --> C[DINÁMICO]; B --> D[FIJO]
```

FASE REACTIVA

DINÁMICO

FIJO

FISIOPATOLOGÍA

HP post-capilar (presión capilar pulmonar > 15 mm Hg)

▣ DISFUNCIÓN SISTÓLICA VI

- **HP PASIVA:** elevación PCP con aumento pasivo de la PAPm para mantener el GTP normal (≤ 12 mm Hg)
- **HP REACTIVA (Out-of-proportion):** elevación crónica de la PCP se acompaña de aumento reactivo de la PAPm, que se añade al componente pasivo, aumentando el GTP > 12 mm Hg. Provoca disfunción del VD e insuficiencia cardíaca derecha (ICD).
 - Componente dinámico (funcional) por sustancias vasopresoras (reversible).
 - Componente fijo por remodelado de la arteria muscular pulmonar (Irreversible)

▣ FUNCIÓN SISTÓLICA CONSERVADA

- **DISFUNCIÓN DIASTÓLICA**

FISIOPATOLOGÍA

Factores contribuyen

Pasiva ⇒ Activa

- **Estrés hemodinámico**
- **Activación neurohormonal**
- **Producción local y sistémica de citoquinas**

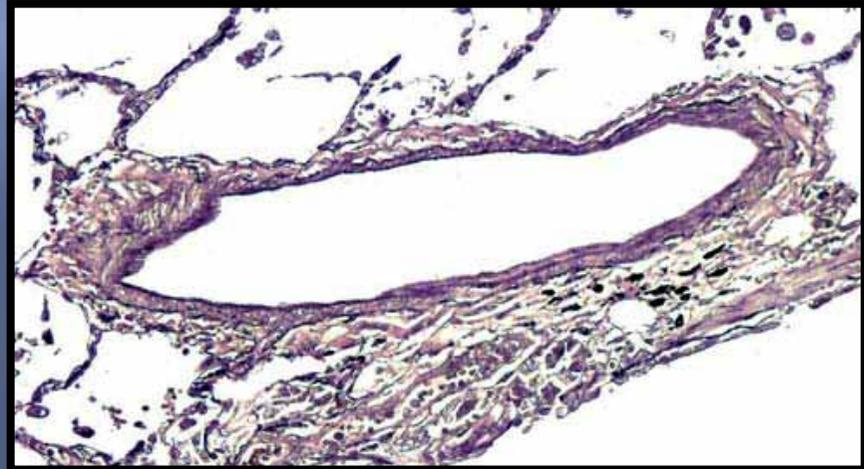
PROTECCIÓN EDEMA PULMONAR

- Aumento drenaje linfático
- Engrosamiento barrera alveolo-intersticial
- Remodelado vascular

- ▣ Pérdida de óxido nítrico
 - Relajación músculo liso vascular
 - Inhibe proliferación e hipertrofia célula muscular lisa
 - Inhibe adhesión y agregación plaquetaria (prostaciclina)
- ▣ Aumento de endotelina-1
 - Receptor ET_a de la célula muscular lisa (VC y crecimiento celular)
 - Receptor ET_b de la célula endotelial y muscular (VD mediada por NO)
 - ET_a : ET_b --- 9:1 (VC y proliferación)
- ▣ Proliferación mediada por factor de crecimiento del endotelio vascular

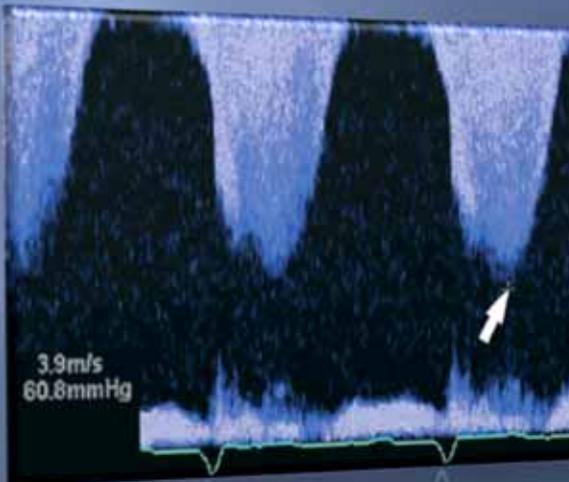
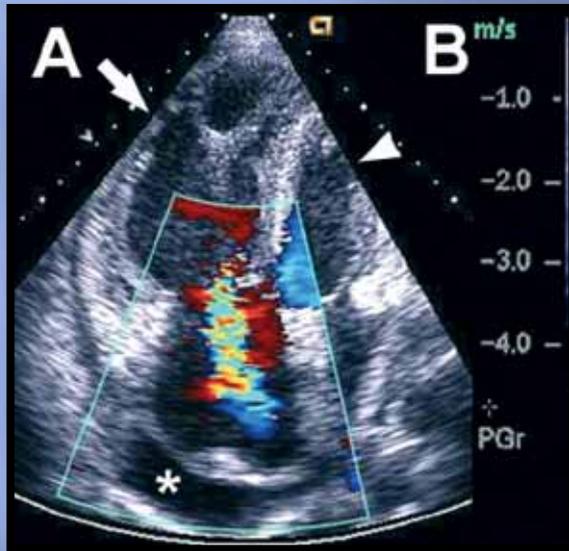
HISTOPATOLOGÍA

VASCULOPATÍA CONGESTIVA



TÉCNICAS DE IMAGEN

EVALUACIÓN DE LA CIRCULACIÓN PULMONAR



JET DE REGURGITACIÓN TRICUSPIDEA

Método más frecuente para calcular la presión sistólica pulmonar (PASP):

Ecuación de Bernoulli ($4v^2 + \text{presión auricular derecha}$) donde v es la velocidad de regurgitación máxima.

La presión AD se estima a partir del diámetro de la vena inferior y sus cambios con la respiración.

¿Medida fija?: VARIABILIDAD

ABORDAJE DIAGNÓSTICO

Hipertensión pulmonar en la IC

▣ DISFUNCIÓN SISTÓLICA

- Ecocardiografía (PASP = Regurgitación tricuspídea + presión auricular derecha)
- Estudio invasivo en casos de trasplante o asistencia ventricular

▣ IC CON FEVI NORMAL

Tratamiento con diuréticos provoca depleción de volumen con una presión de llenado ventricular normal. ¿CUÁNDO?

Hacer sobrecarga de volumen

DIAGNÓSTICO ICFEP

Paulus Eur heart J 2007; 28:2539-50

ABORDAJE DIAGNÓSTICO

HP en la IC/FEP

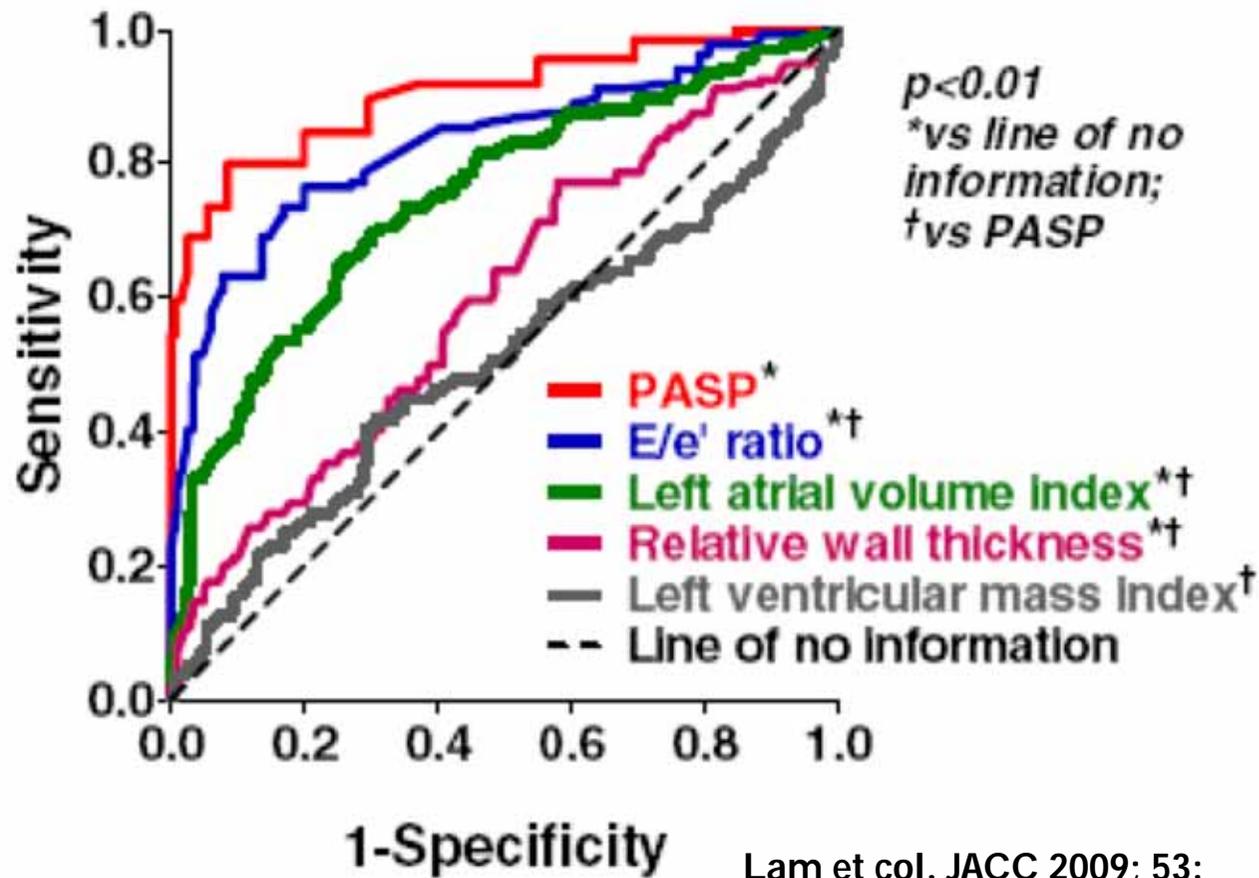


ROC AUC 0.91 ($p < 0.001$)
Eco-doppler , cut-off 35 mm Hg
(sensibilidad 83% - especificidad 92%)

ABORDAJE DIAGNÓSTICO

HP en la IC FEP

(Curva ROC parámetros ecocardiográficos)



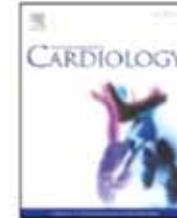
Lam et col. JACC 2009; 53:
1119-26



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Cardiology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijcard



Letter to the Editor

Accuracy of Doppler-derived pulmonary artery hypertension to predict heart failure with normal ejection fraction

Stephane Arques*, Marie-Perrine Jaubert, Laurent Bonello, Pascal Sbragia, Alexane Nicoud, Franck Paganelli

Department of Cardiology, Centre hospitalo-universitaire Nord, Marseille, France.

Eco-doppler,

Cut-off: PASP 35 mm Hg: ROC AUC 0,80 (0,64-0,92), p < 0,001

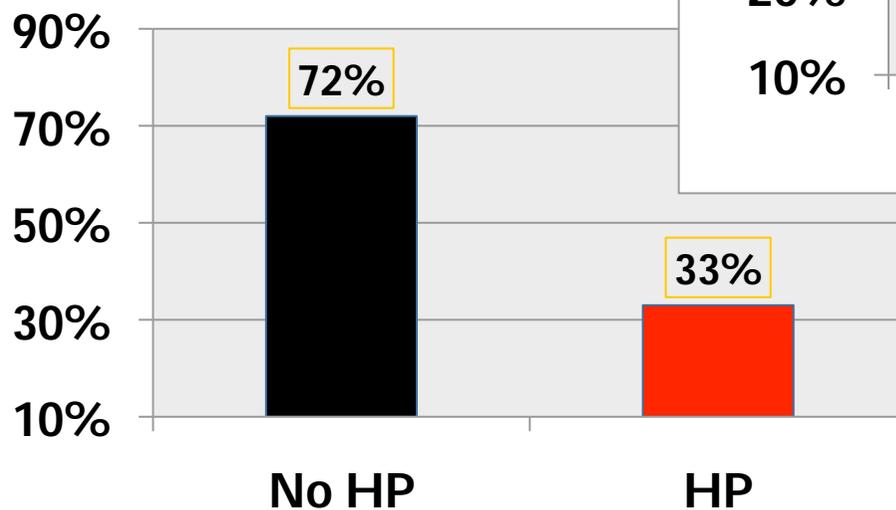
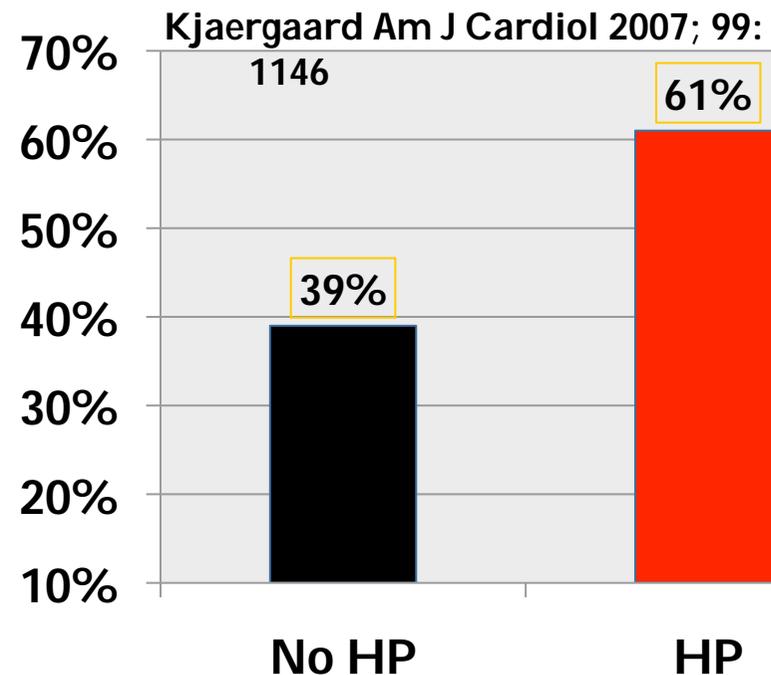
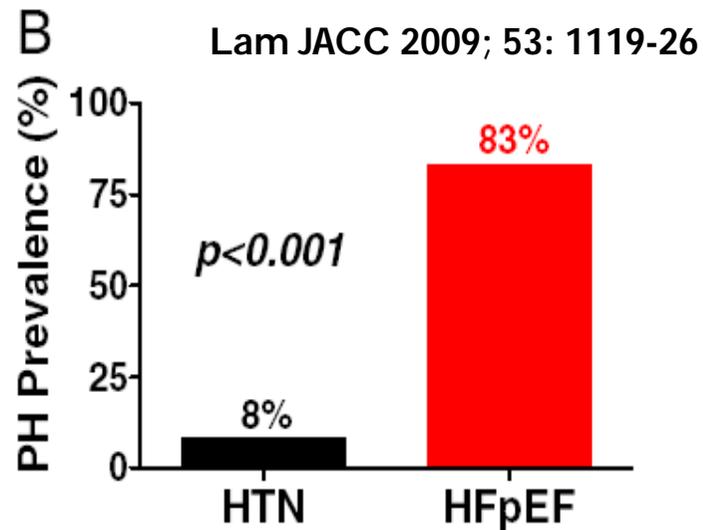
Sensibilidad 76%, Especificidad 75%

VPP, 86%; VPN, 60%

PASP fue un predictor independiente de HFPEF

SIGNIFICADO PRONÓSTICO

Prevalencia de la HP



Grigioni
J Heart Lung Transplan 2006; 25: 1241

Trascendencia clínica de la HP en la IC

▣ IMPLICACIONES FUNCIONALES

Insuficiencia cardíaca derecha

la PAP

▣ IMPLICACIONES PRONÓSTICAS

Journal of the American College of Cardiology
© 2001 by the American College of Cardiology
Published by Elsevier Science Inc.

Vol. 37, No. 1, 2001
ISSN 0735-1097/01/\$20.00
PII S0735-1097(00)01102-5

Heart Failure

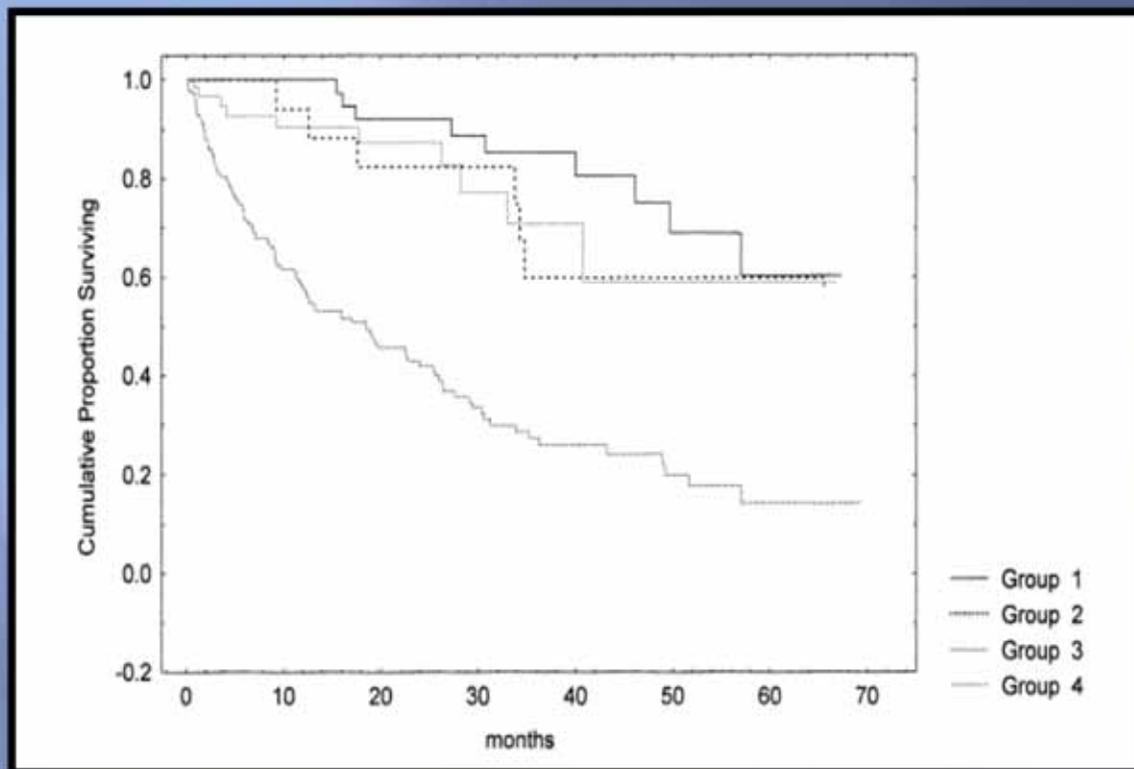
debe a su
importante

Independent and Additive Prognostic Value of
Right Ventricular Systolic Function and Pulmonary
Artery Pressure in Patients With Chronic Heart Failure

Stefano Ghio, MD, FESC,* Antonello Gavazzi, MD, FESC,* Carlo Campana, MD,*
Corinna Inserra, MD,* Catherine Klersy, MD,† Roberta Sebastiani, MD,* Eloisa Arbustini, MD,‡
Franco Recusani, MD,* Luigi Tavazzi, MD, FESC, FACC*

SIGNIFICADO PRONÓSTICO

Hipertensión pulmonar en la DISFUNCIÓN SISTOLICA



(1) PAPn/FEVDp

(2) PAPn/FEVDd

(3) PAPe/FEVDp

(4) PAPe/FEVDd

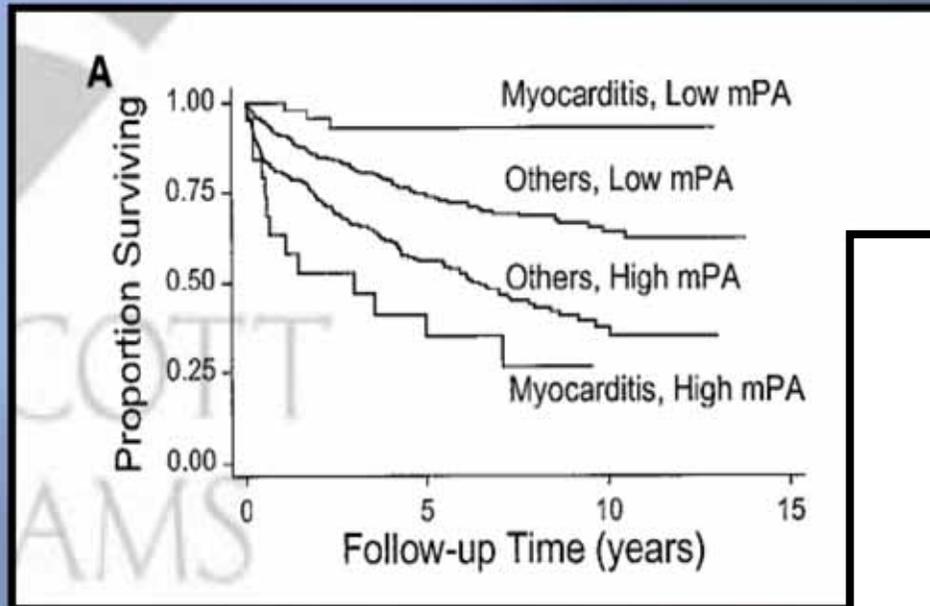
377 pacientes con disfunción VI severa. PASP por cateterismo derecho
Mortalidad (105) y Transplante (35)

Importancia de la **FUNCIÓN VENTRICULAR DERECHA**

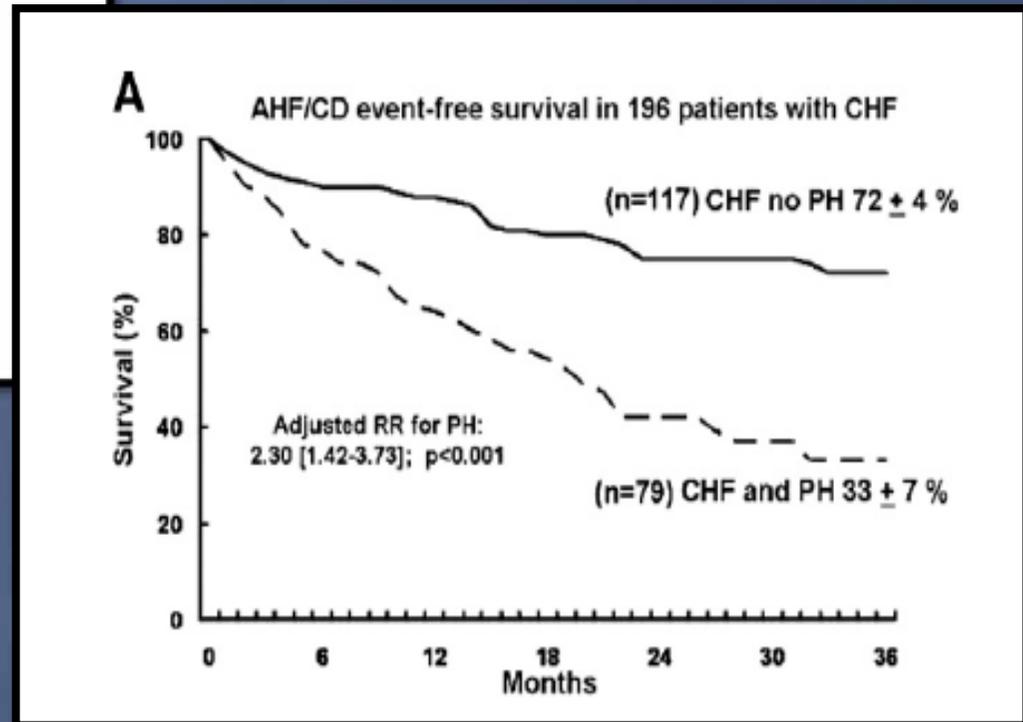
Ghio et col. JACC 2001; 37: 183

SIGNIFICADO PRONÓSTICO

HP en la Insuficiencia Cardiaca



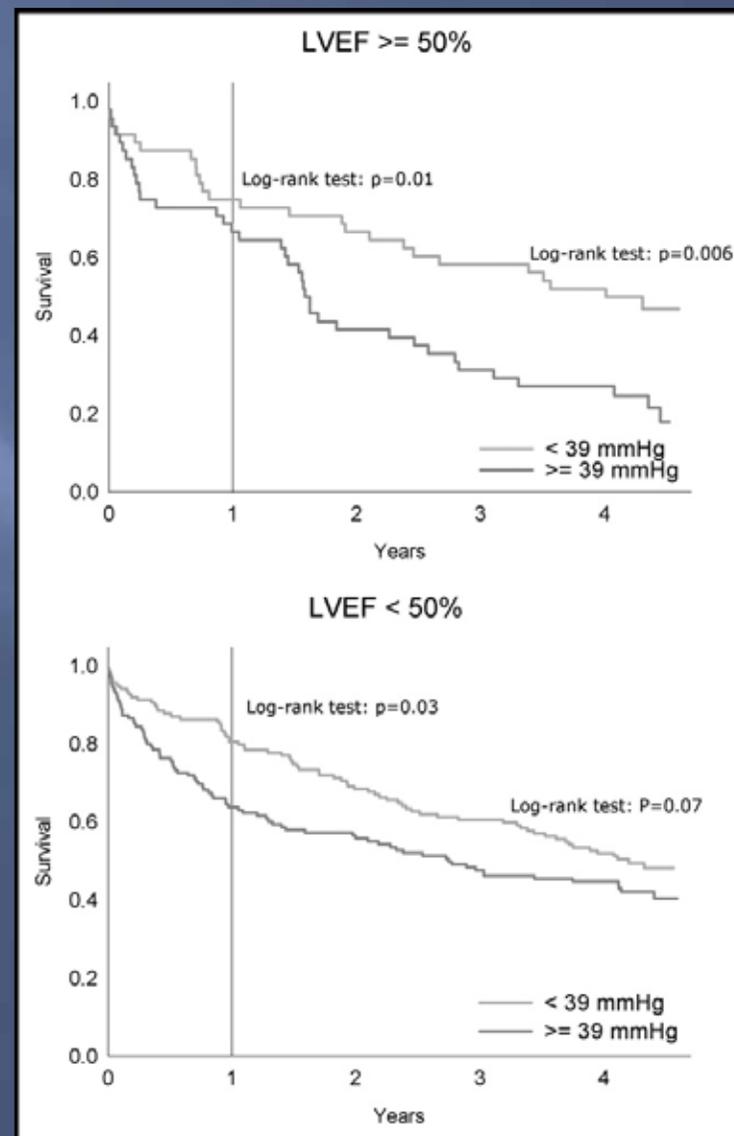
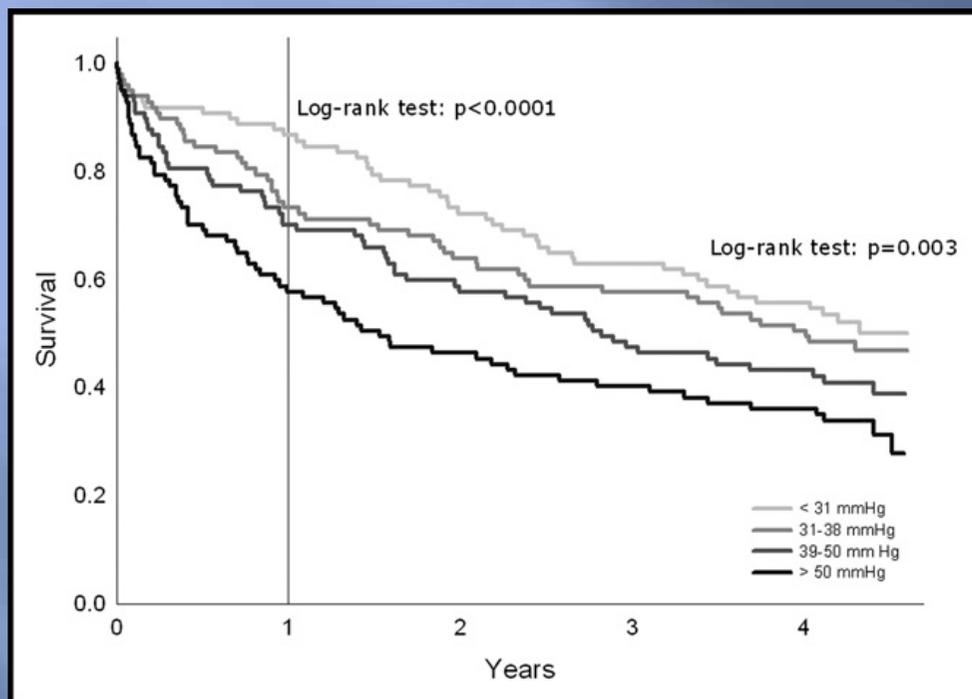
Cappola et col. Circulation 2002; 105: 1663



Grigioni et col J Heart Lung Transplan 2006; 25: 1241

SIGNIFICADO PRONÓSTICO

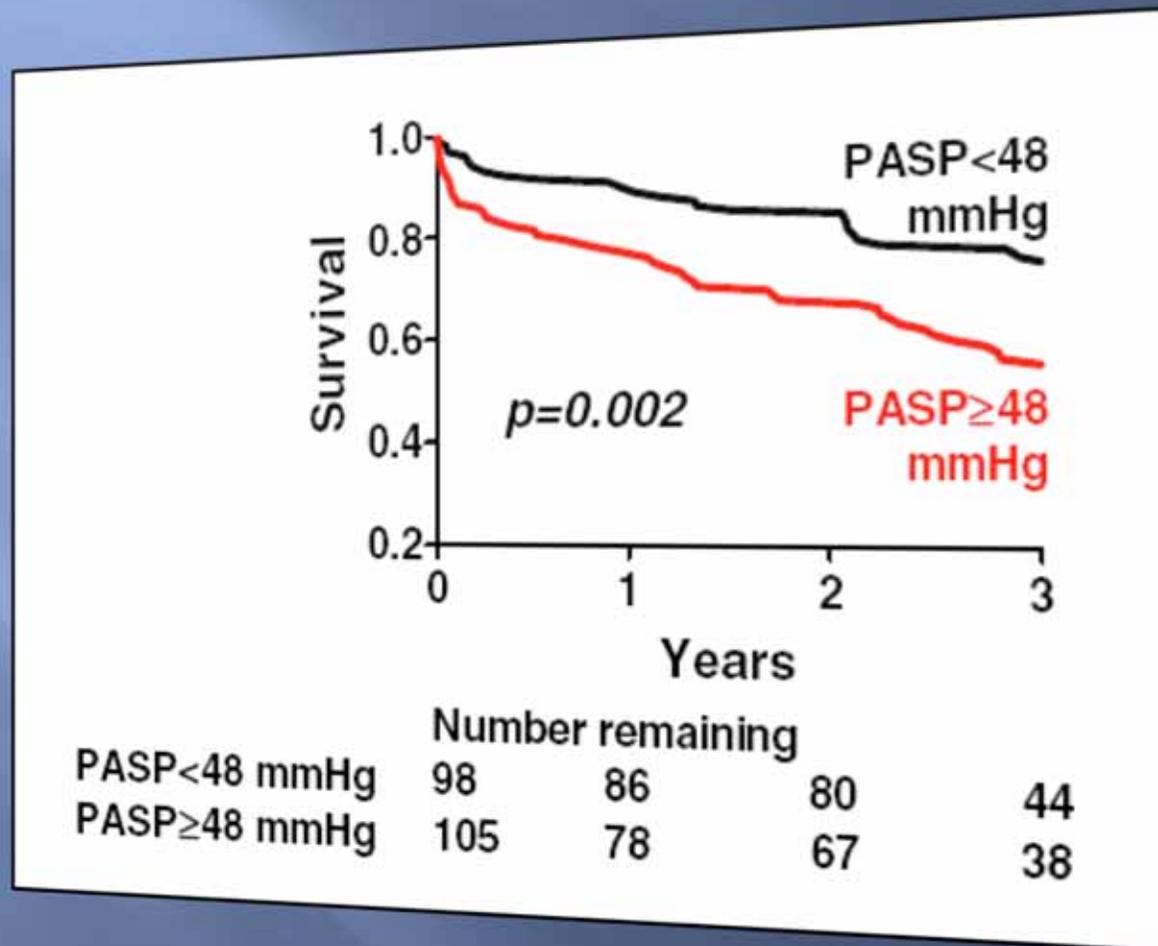
Hipertensión pulmonar en la IC



Kjaergaard et col Am J Cardiol 2007; 99: 1146

SIGNIFICADO PRONÓSTICO

Hipertensión pulmonar en la IC/FEP (> 50%)



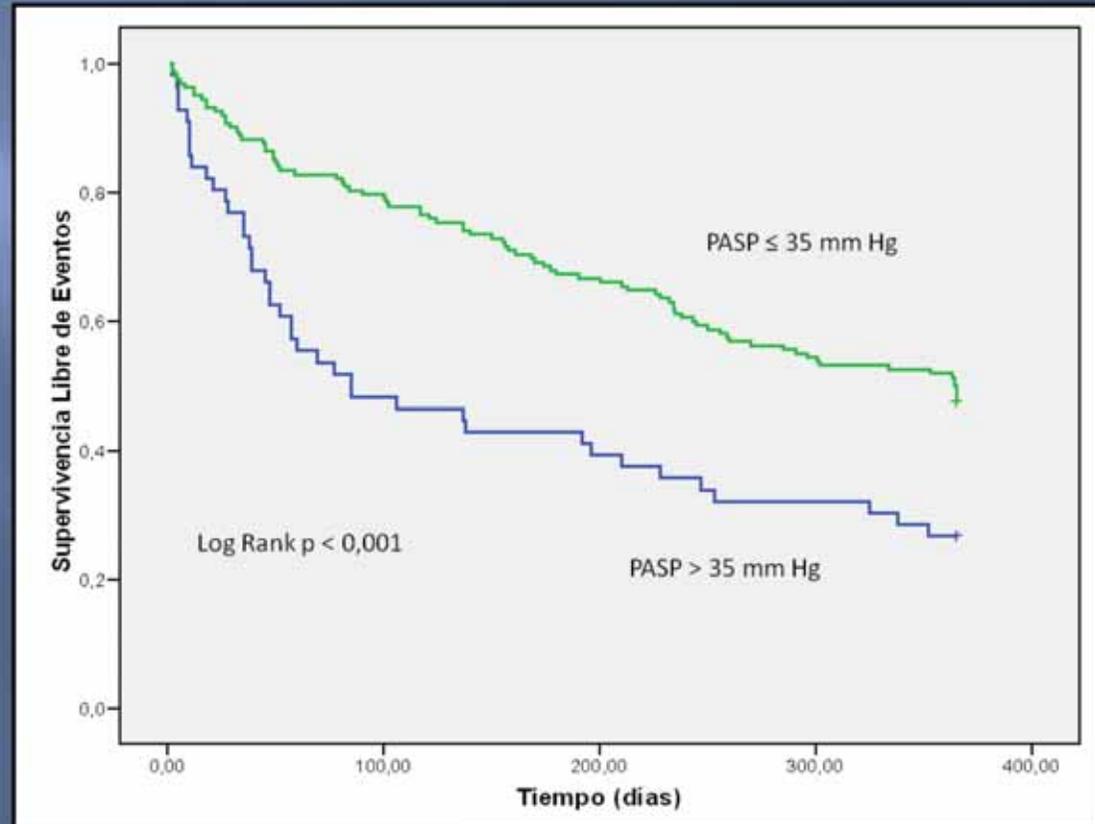
Lam et col. JACC 2009; 53:
1119-26

HR 1.2 por 10 mm Hg (p 0.028)

SIGNIFICADO PRONÓSTICO

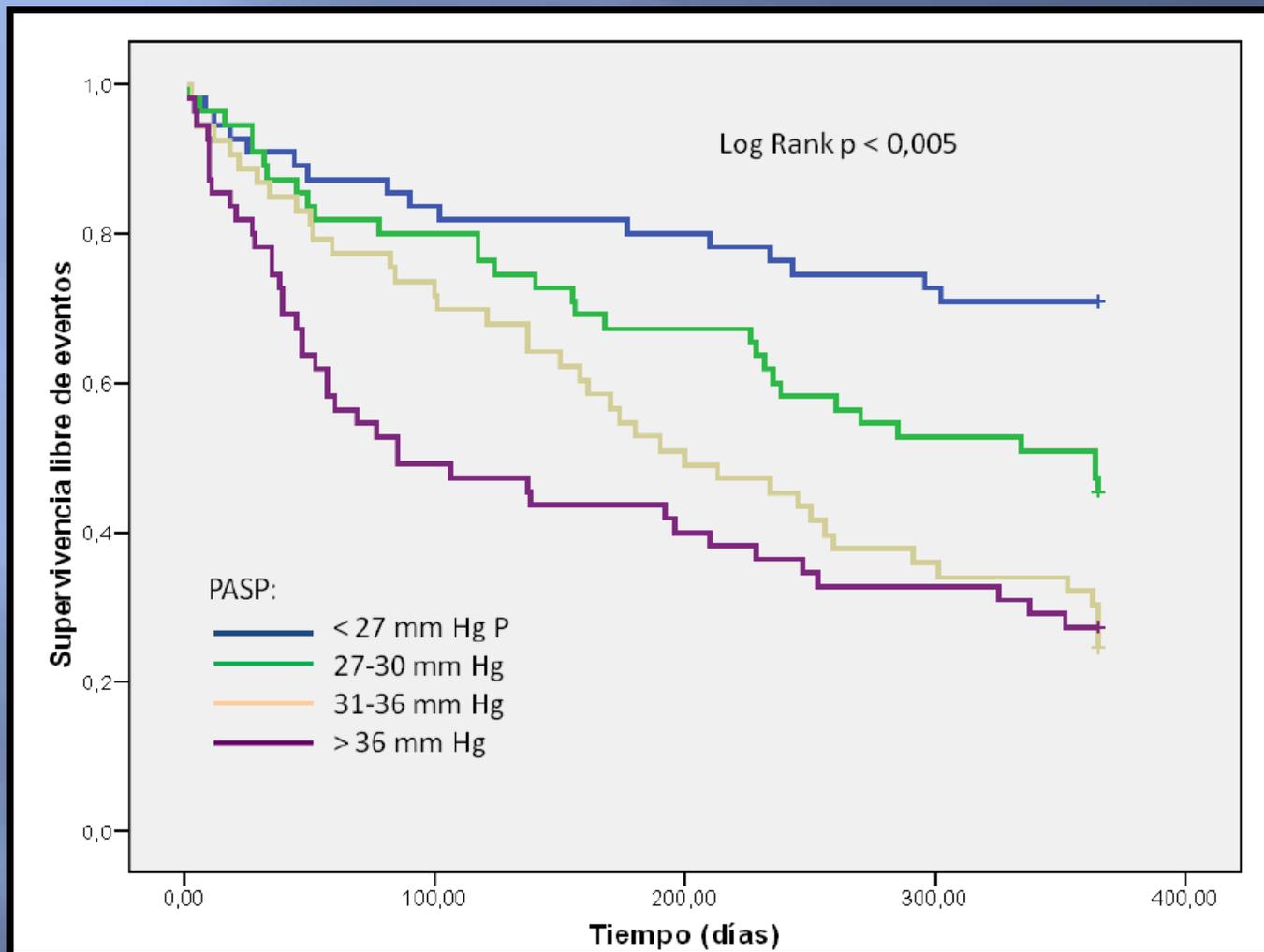
Hipertensión pulmonar en la ICFEP

- N = 218 IC agudizada
- FEVI \geq 45%
- 12 meses
- Mortalidad total y/o reingreso por IC



HR 2,03 (IC 1,39- 2,96; p < 0,001)

Carrasco Rev Clin Esp 2010 (en prensa)



ASPECTO DE INTERÉS

ICFEP

COMORBILIDAD

EPOC ⇒ HP

Results of the multivariate proportional-hazards model of risk factors in patients admitted for heart failure

Variable	HR	95% CI	p Value
RV systolic pressure (per 5 mm Hg)	1.09	1.04–1.14	0.0008
Age at admission (per 10 yrs)	1.59	1.39–1.81	<0.0001
COPD	2.67	1.98–3.59	<0.0001
Reduced renal function	2.20	1.52–3.20	<0.0001
HF	1.50	1.08–2.09	0.02

Kjaergaard et al Am J Cardiol 2007; 99: 1146

Tabla 2: Predictores de mortalidad y/o reingreso hospitalario al año de seguimiento

Variables	Univariante			Multivariante		
	HR	IC 95%	P valor	HR	CI 95%	P valor
Hipertensión Pulmonar	2,01	1,38-2,92	<0,001	2,03	1,39- 2,96	<0,001
Edad (grupo 10 años)	1,32	1,05-1,65	0,016	1,35	1,06-1,71	0,015
I. Renal (eFG < 60 ml/min/ 1,73)	1,91	1,34-2,33	<0,001	1,71	1,20-2,45	0,003
Hiponatremia (< 134 mEq/L)	1,61	1,12-2,32	0,009	1,61	1,11-2,33	0,011
NT- proBNP > 3606 pg/ml (Me)	1,62	1,14-2,31	0,007			NS
Clase NYHA: III-IV	1,75	1,23-2,48	0,002			NS
EPOC	1,21	0,85-1,74	0,281			NS
Anemia (criterios OMS)	1,60	1,12-2,92	0,010			NS
Diabetes Mellitus	1,44	1,01-2,06	0,043			NS

TRATAMIENTO

Hipertensión pulmonar en la IC

La hipertensión pulmonar asociada a la insuficiencia cardiaca carece de tratamiento específico.

Ningún fármaco aprobado para el tratamiento de la IC está contraindicado por la presencia de hipertensión pulmonar

**Optimización del tratamiento
médico en la disfunción
sistólica con HP que predomine
el componente pasivo (Clase I,
C)**



**REVERSIBILIDAD
al reducir la PCP y la PAPm**

↓ Postcarga VD con estrategias específicas para disminuir la RVP y tratar la HP

- Prostaglandinas
- Oxido Nítrico
- Inhibidores de la PDE5
- Antagonistas endotelina (ARE)

Vasodilatadores selectivos

- Prostaglandinas. (evaluar vasoreactividad pulmonar).
Reducen la PCP y las RVP. (AUMENTO MORTALIDAD)
- Inhalación NO, reduce el gradiente transpulmonar y la RVP pero no la presión pulmonar (aumento del retorno venoso en VI disfuncionante: Aumento de la precarga). No indicado
- Sildenafil (Inhibidor FD5) reduce la PAPm y RVP sin apenas modificar la PCP (vasoreactividad).
 - Mejoría capacidad funcional, hemodinámica y calidad de vida (*)
- Antagonistas receptores de endotelina (ARE)

Resultados decepcionantes

Table 2 Summary of multi-centre long-term trials on the efficacy of vasodilator therapies in left-sided heart disease

Drug	Study acronym	n	Primary end-point	Outcome
Epoprostenol	FIRST	471	Survival	Decreased survival
Bosentan (250 mg bid)	REACH-1	370	Clinical status	No improvement
Bosentan (125 mg bid)	ENABLE I/II	1613	Clinical status	No improvement
Darusentan	EARTH	642	LV endsystolic volume	No change

FIRST, Flolan International Randomized Survival Trial; REACH, Research on Endothelin Antagonism in Chronic Heart Failure; ENABLE, Endothelin Antagonist Bosentan for Lowering Cardiac Events in Heart Failure; EARTH, EndothelinA Receptor Antagonist Trial in Heart Failure.

Tratamiento de la HP en la ICFEP

OPTIMIZACIÓN

- ▣ **RELAX** (Evaluating the effectiveness of **Sildanefilo** at improving health outcomes and exercise ability in people with diastolic heart failure)
 - **Primary Endpoint:** cambios en la tolerancia al ejercicio medida por el pico VO₂ después de 24 semanas con Sildenafil o placebo.
 - **Primary Hypothesis:** comparado con placebo, inhibición crónica PDE-5 mejorará la capacidad de ejercicio medida por pico VO₂ n disfunción diastólica después de 24 semanas de tratamiento doble ciego.

ClinicalTrials.gov : NCT00763867

CONCLUSIONES

- PASP aumenta con la edad (> 35 mm Hg)
- HP POST-CAPILAR REVERSIBILIDAD INICIAL
- COMPONENTE REACTIVO (Out-of proportion)
- DIAGNÓSTICO
 - GOLD-STANDARD : Medida invasiva (CATETERISMO DERECHO)
 - PASP > 35 mm Hg, con medición no invasiva (Eco-doppler)
 - Sencilla, accesible y barata (UNIVERSALIZAR)
 - Utilidad diagnóstica en la ICFEP (S 75-83%) y (E 75-92%)
DEBERÍA RECOMENDARSE EN LAS GUÍAS
- IMPORTANCIA PRONÓSTICA tanto en disfunción sistólica como en preservada. Predictor robusto e independiente de mala evolución clínica (muerte y/o reingresos) [x 2]

CONCLUSIONES

- ▣ OPTIMIZAR TRATAMIENTOS PARA IC
- ▣ TRATAMIENTOS ESPECÍFICOS
 - RESULTADOS DESALENTADORES EN D. SISTÓLICA
 - ESPERANZADORES EN FUNCIÓN PRESERVADA

FEVI

PASP



**DIANA TERAPÉUTICA
ESPERANZADORA**

¿Causa o efecto?

EFEECTO



The background image is a sunset over a body of water. The sky is filled with dark, dramatic clouds illuminated from below by the setting sun, creating a palette of deep reds, oranges, and purples. In the foreground, the dark silhouette of a bridge with several tall, thin light poles is visible against the horizon. The water in the foreground is dark and reflects the colors of the sky. In the bottom right corner, there is a small, rectangular inset photograph of a modern, multi-story building with a glass facade and a green vertical sign on its side. The building appears to be a university or institutional structure.

Huelva 2013

Dr. FJ Carrasco Sánchez
fj carrascos@telefonica.net