Fenotipos de Hipertensión Pulmonar asociada a enfermedad respiratoria

Dra. Lucilla Piccari

Coordinadora del Registro Español de Hipertensión Pulmonar Asociada a Enfermedad Respiratoria (REHAR)

Unidad de Hipertensión Pulmonar

lucilla.piccari@gmail.com

Sesiones de Neumología: Avances y perspectivas con los mejores expertos

Hospital Vall d'Hebron – 10 de Enero de 2025

Hospital del Mar Barcelona

Disclosures

REHAR

- Speaking fees from Ferrer and Janssen
- Travel expenses for conferences from Janssen, MSD, Ferrer and Menarini
- Grants to my institution from Janssen, MSD and Ferrer
- Advisory fees from Janssen, Liquidia, Ferrer, Gossamer Bio and United Therapeutics

Hospital del Mar Barcelona

Índice

REHAR

1. Orientación básica e hipertensión pulmonar de Grupo 3
2. Hipertensión pulmonar asociada a la EPID
3. Hipertensión pulmonar asociada a la EPOC
4. HAP de Grupo 1 vs HP de Grupo 3
5. Hipertensión pulmonar asociada a síndrome de hipoventilación
6. Relevancia de los registros y el Registro REHAR
7. Conclusiones

Hospital del Mar Barcelona

Índice

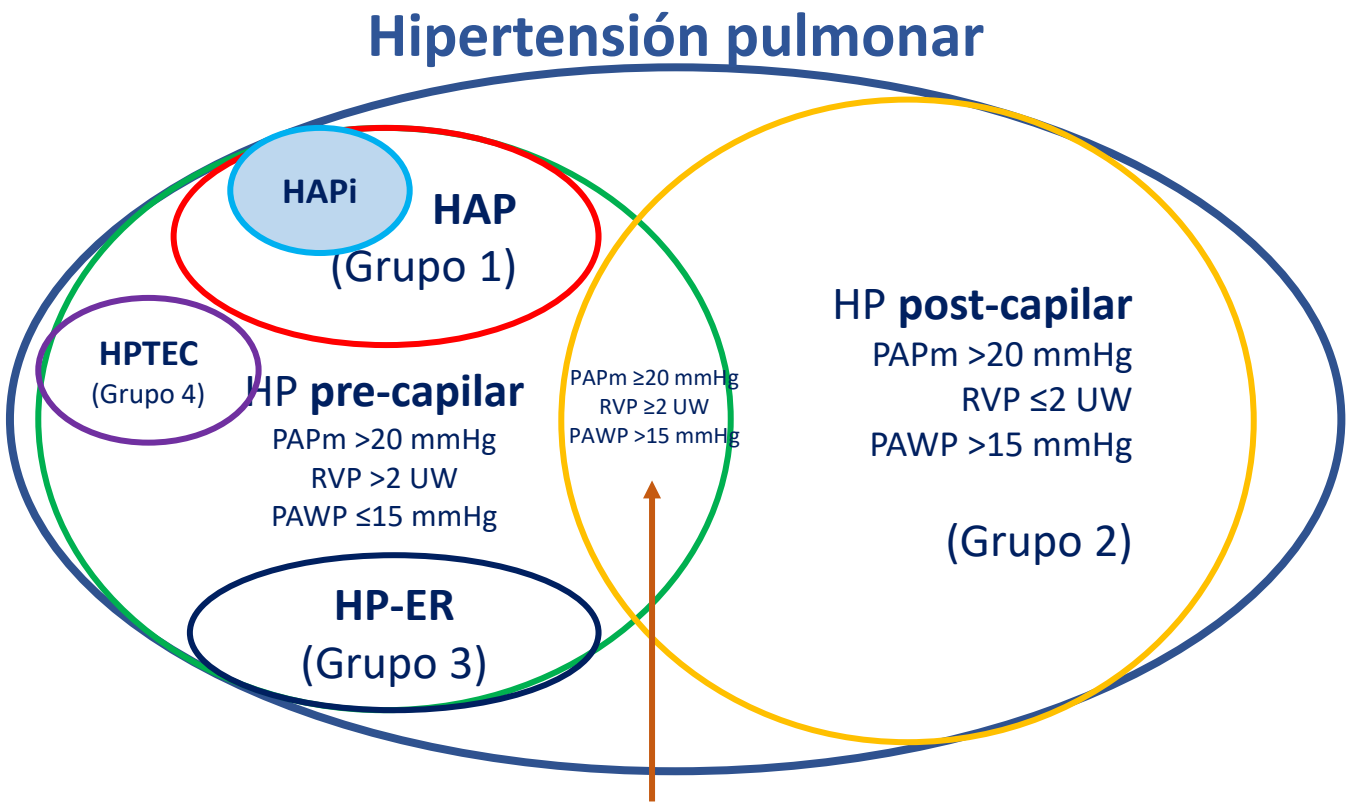
REHAR

1. Orientación básica e hipertensión pulmonar de Grupo 3
2. Hipertensión pulmonar asociada a la EPID
3. Hipertensión pulmonar asociada a la EPOC
4. HAP de Grupo 1 vs HP de Grupo 3
5. Hipertensión pulmonar asociada a síndrome de hipoventilación
6. Relevancia de los registros y el Registro REHAR
7. Conclusiones

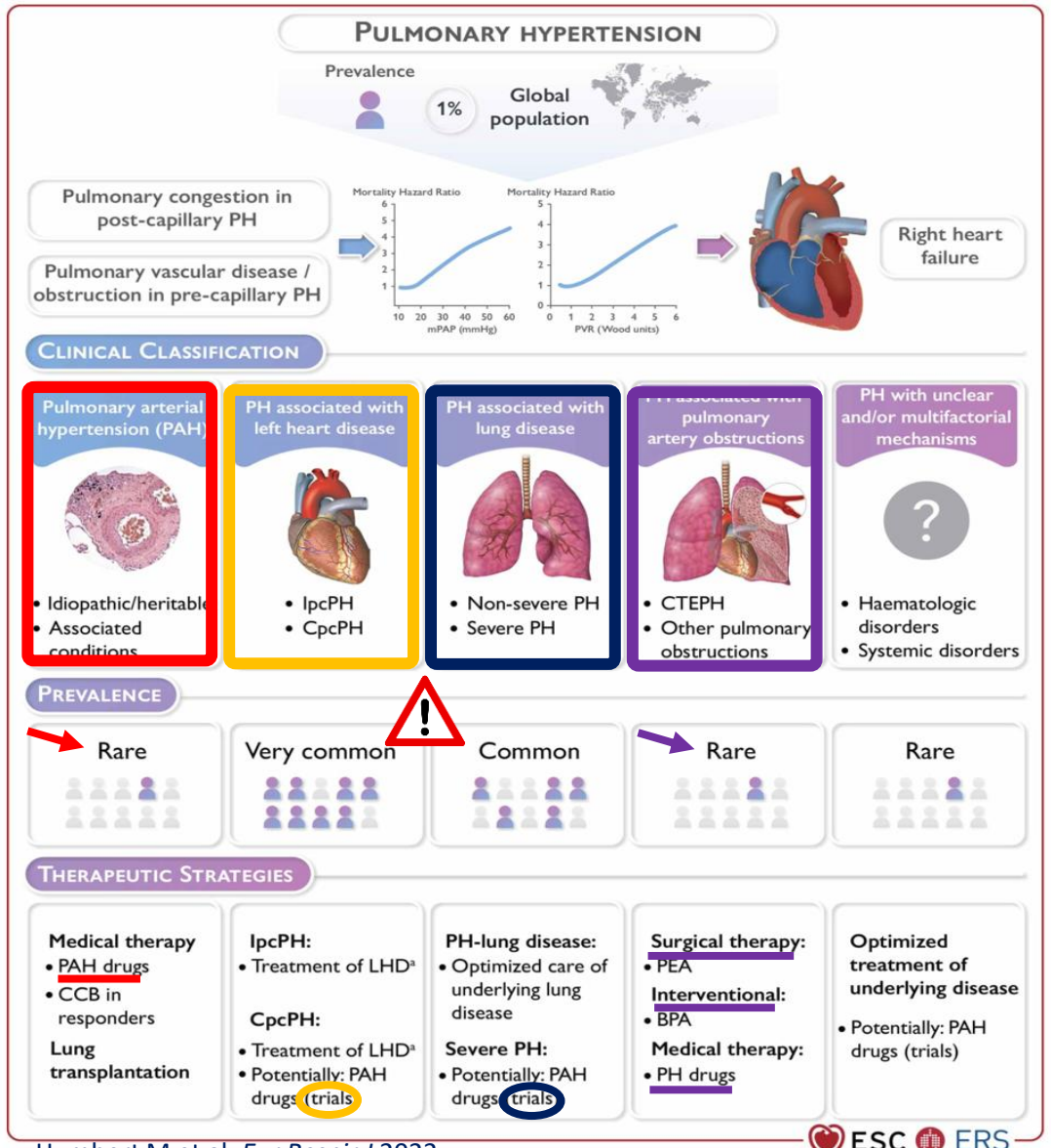
HP: orientación básica

REHAR

Clasificación de la hipertensión pulmonar: recordatorio

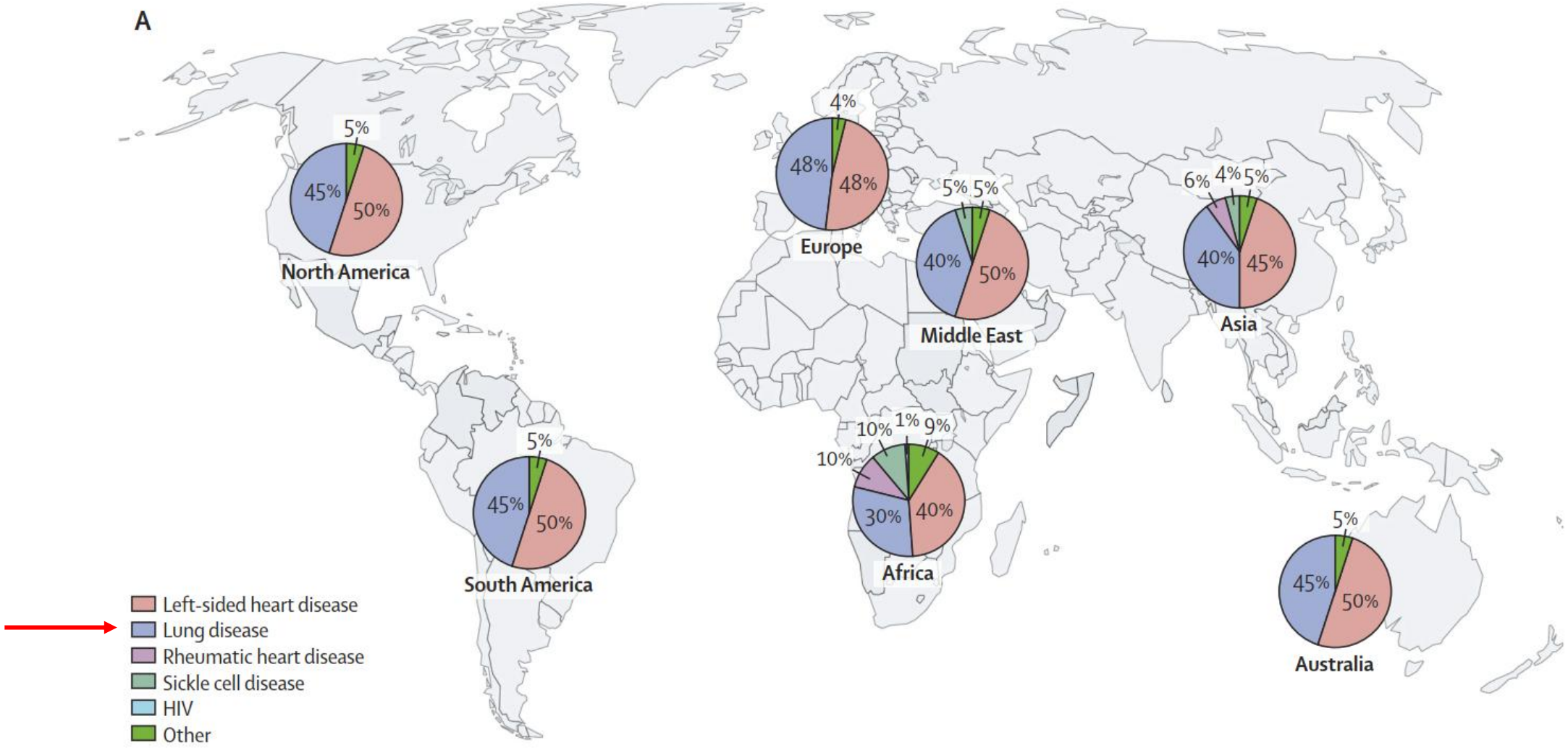


HP combinada pre- y post-capilar



Humbert M et al, *Eur Respir J* 2022

HP de Grupo 3: segundo grupo más frecuente

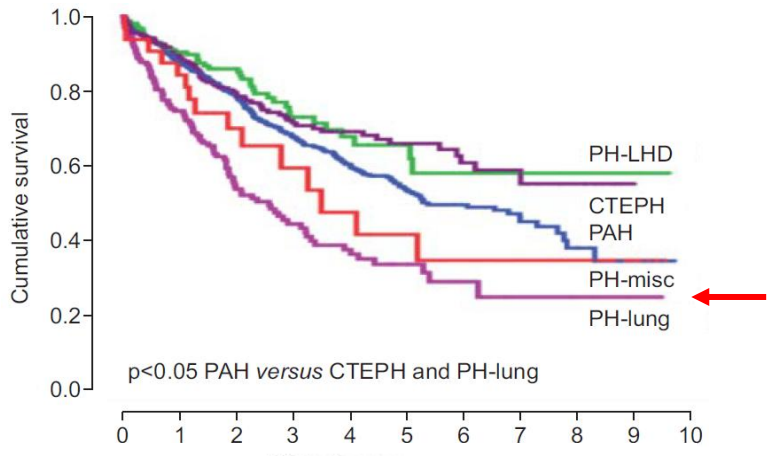


Hoeper MM et al. *Lancet Respir Med* 2016

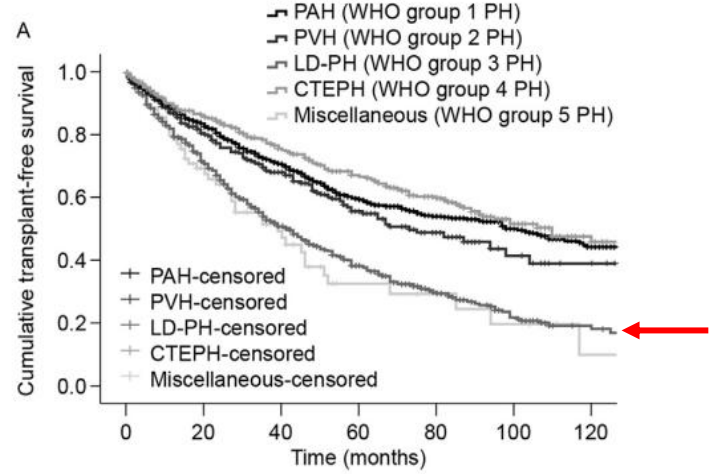
HP de Grupo 3: el peor pronóstico en HP

Hace 13 años…

ASPIRE

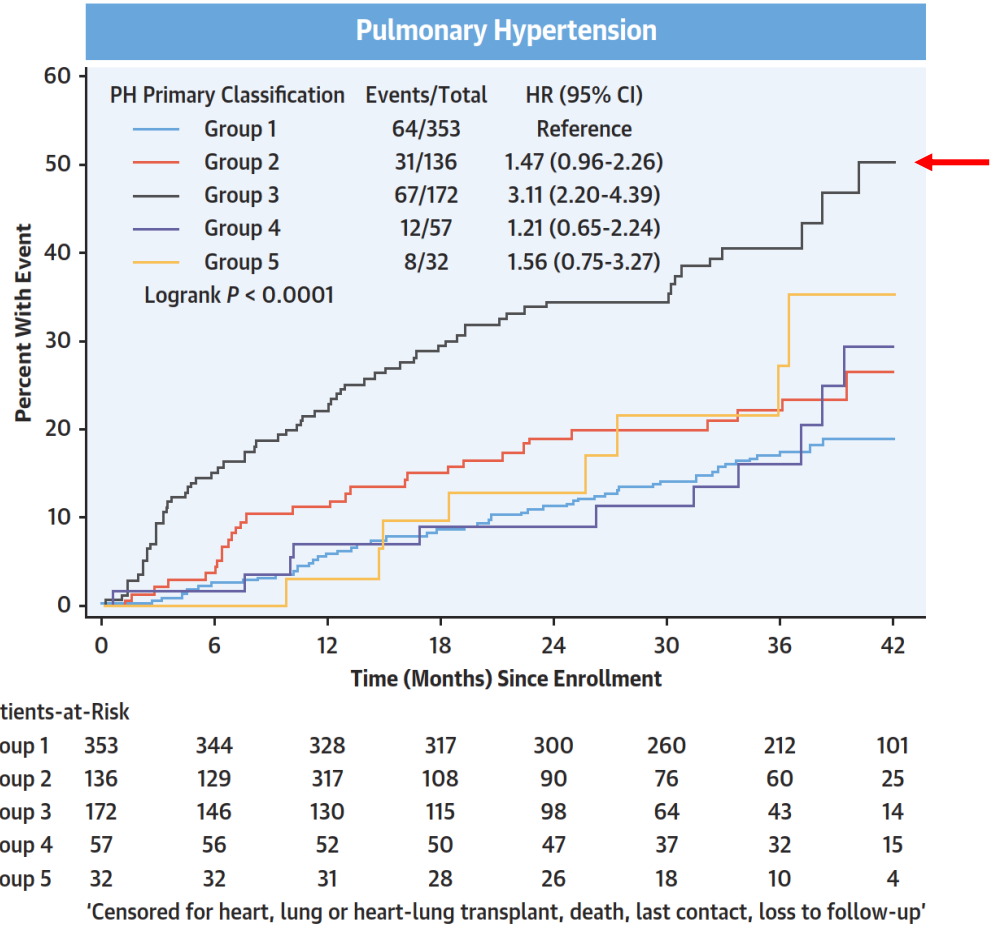


GIESSEN



Hurdman J et al. *Eur Respir J* 2012
Gall H et al, *J Heart Lung Transplant*. 2017

…y ahora



Hemnes A et al, *JACC* 2022

HP de Grupo 3: clasificación

- Definición funcional → definición por enfermedad
- CFPE separada de otras EPIDs
- Otras enfermedades del parénquima: las que no están en grupo 5 (sarcoidosis, histiocitosis X)

GROUP 3 PH associated with lung diseases and/or hypoxia
- 3.1 Obstructive lung disease or emphysema
- 3.2 Restrictive lung disease
- 3.3 Lung disease with mixed restrictive/obstructive pattern
- 3.4 Hypoventilation syndromes
- 3.5 Hypoxia without lung disease (*e.g.* high altitude)
- 3.6 Developmental lung disorders

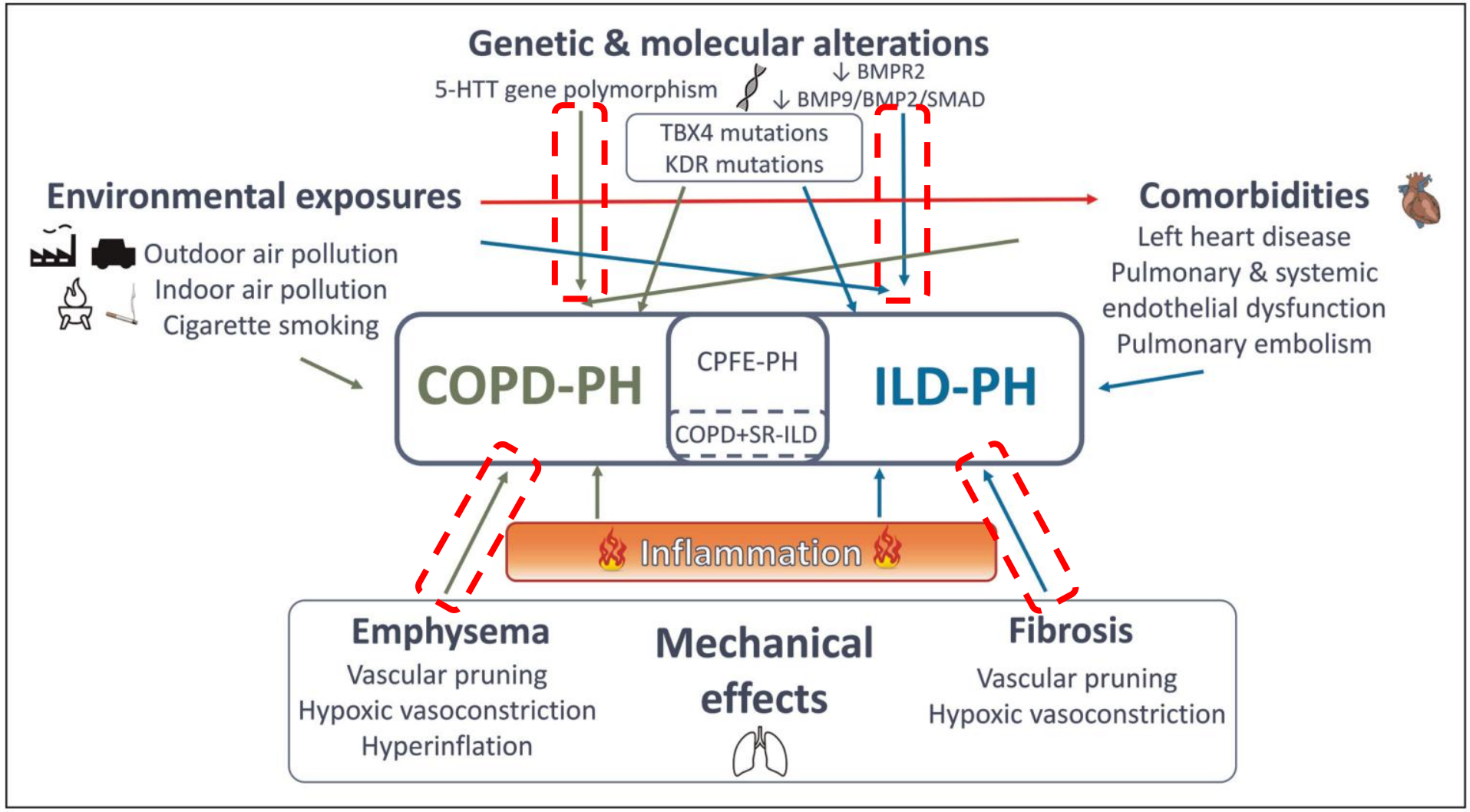
Humbert M et al, *Eur Respir J* 2022

Group 3: PH associated with lung diseases and/or hypoxia

3.1 COPD and/or emphysema
3.2 Interstitial lung disease
3.3 Combined pulmonary fibrosis and emphysema
3.4 Other parenchymal lung diseases[+]
3.5 Nonparenchymal restrictive diseases:
3.5.1 hypoventilation syndromes
3.5.2 pneumonectomy
3.6 Hypoxia without lung disease (*e.g.* high altitude)
3.7 Developmental lung diseases

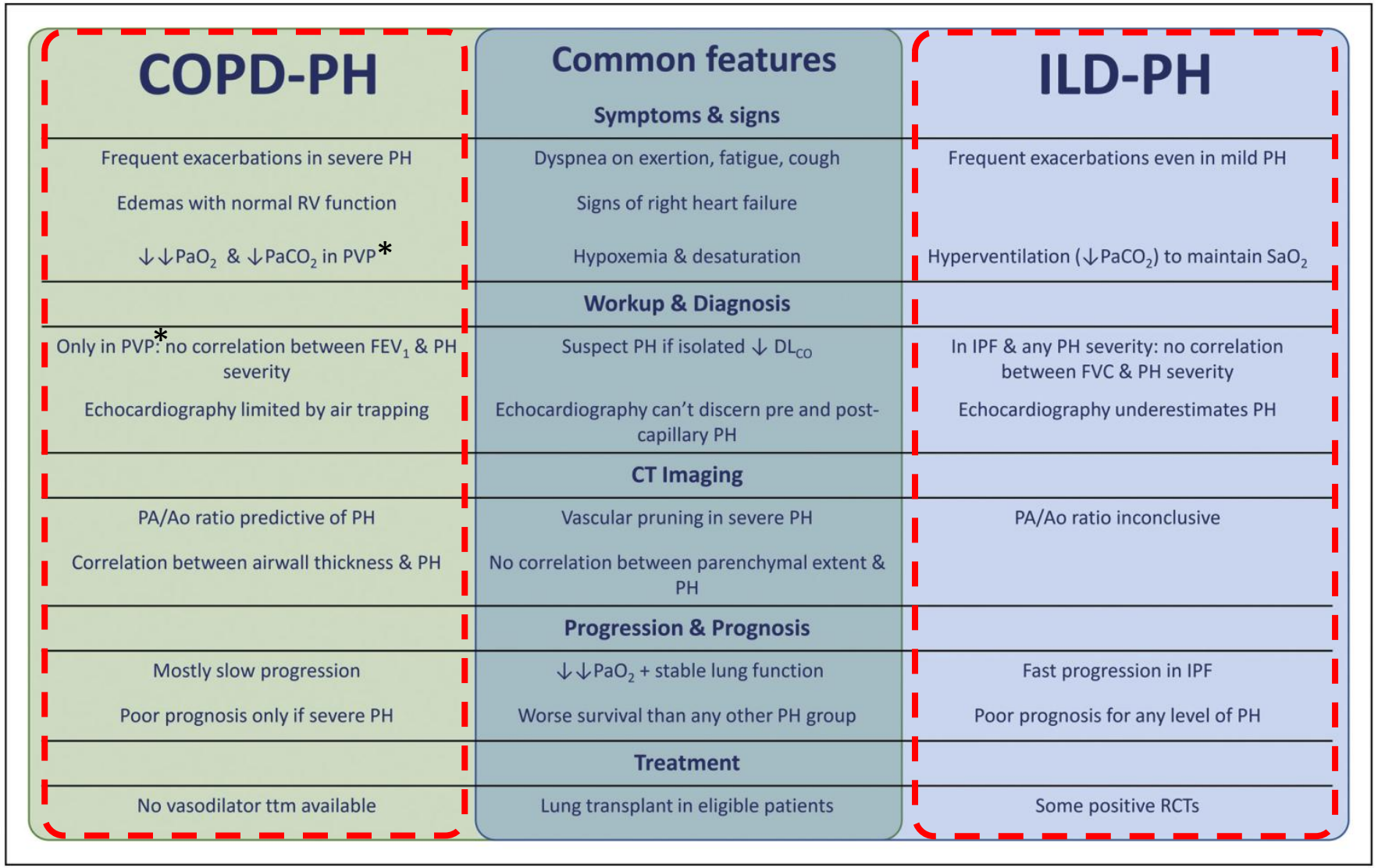
Kovacs G et al, *Eur Respir J* 2024

HP de Grupo 3: diferencias entre EPOC y EPID



Piccari L et al, *Curr Opin Pulm Med* 2023

HP de Grupo 3: diferencias entre EPOC y EPID



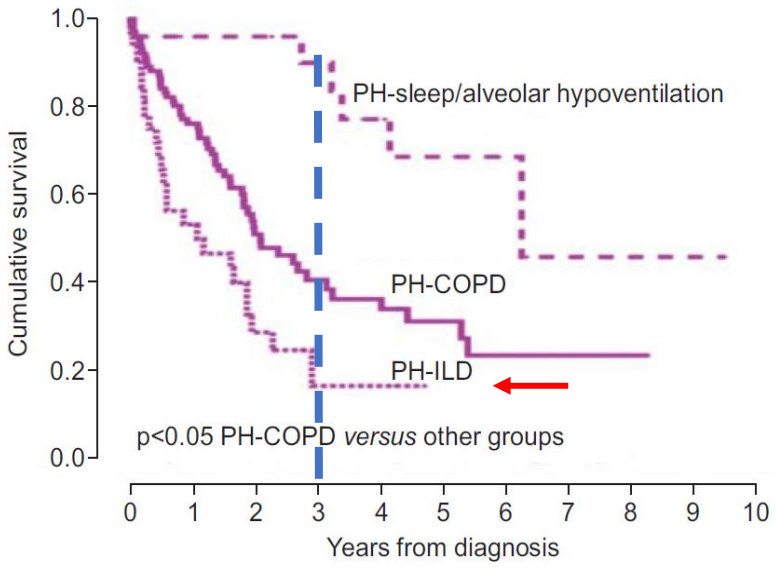
COPD-PH	Common features	ILD-PH
	Symptoms & signs	
Frequent exacerbations in severe PH	Dyspnea on exertion, fatigue, cough	Frequent exacerbations even in mild PH
Edemas with normal RV function	Signs of right heart failure	
↓↓PaO_2 & ↓$PaCO_2$ in PVP*	Hypoxemia & desaturation	Hyperventilation (↓$PaCO_2$) to maintain SaO_2
	Workup & Diagnosis	
Only in PVP*: no correlation between FEV_1 & PH severity	Suspect PH if isolated ↓ DL_{CO}	In IPF & any PH severity: no correlation between FVC & PH severity
Echocardiography limited by air trapping	Echocardiography can't discern pre and post-capillary PH	Echocardiography underestimates PH
	CT Imaging	
PA/Ao ratio predictive of PH	Vascular pruning in severe PH	PA/Ao ratio inconclusive
Correlation between airwall thickness & PH	No correlation between parenchymal extent & PH	
	Progression & Prognosis	
Mostly slow progression	↓↓PaO_2 + stable lung function	Fast progression in IPF
Poor prognosis only if severe PH	Worse survival than any other PH group	Poor prognosis for any level of PH
	Treatment	
No vasodilator ttm available	Lung transplant in eligible patients	Some positive RCTs

* = pulmonary vascular phenotype

Piccari L et al, *Curr Opin Pulm Med* 2023

HP de Grupo 3: diferencias entre EPOC y EPID

ASPIRE Registry

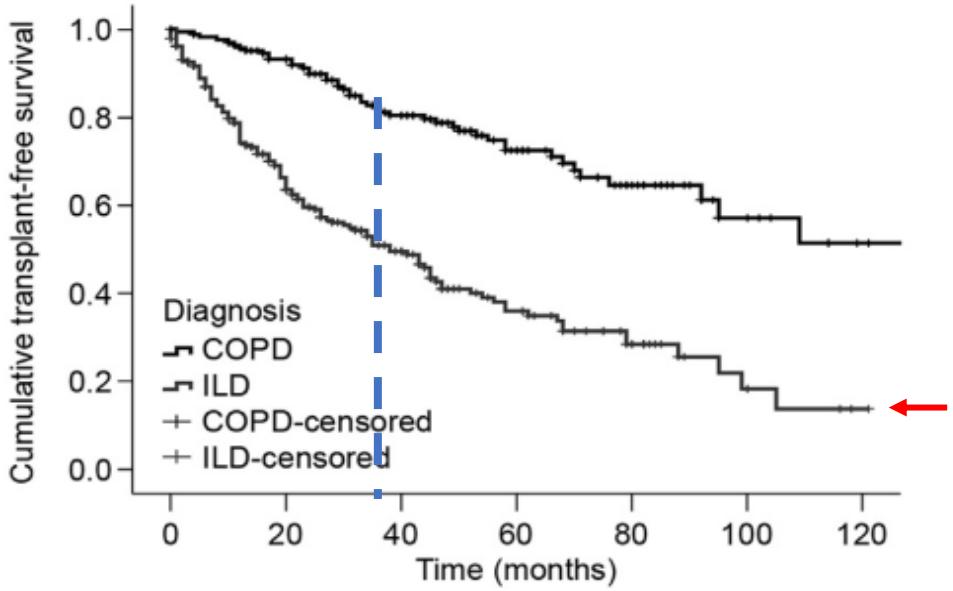


3-year survival **COPD-PH: 41%**

ILD-PH: 16%

Hurdman J et al. *Eur Respir J* 2012

COMPERA Registry

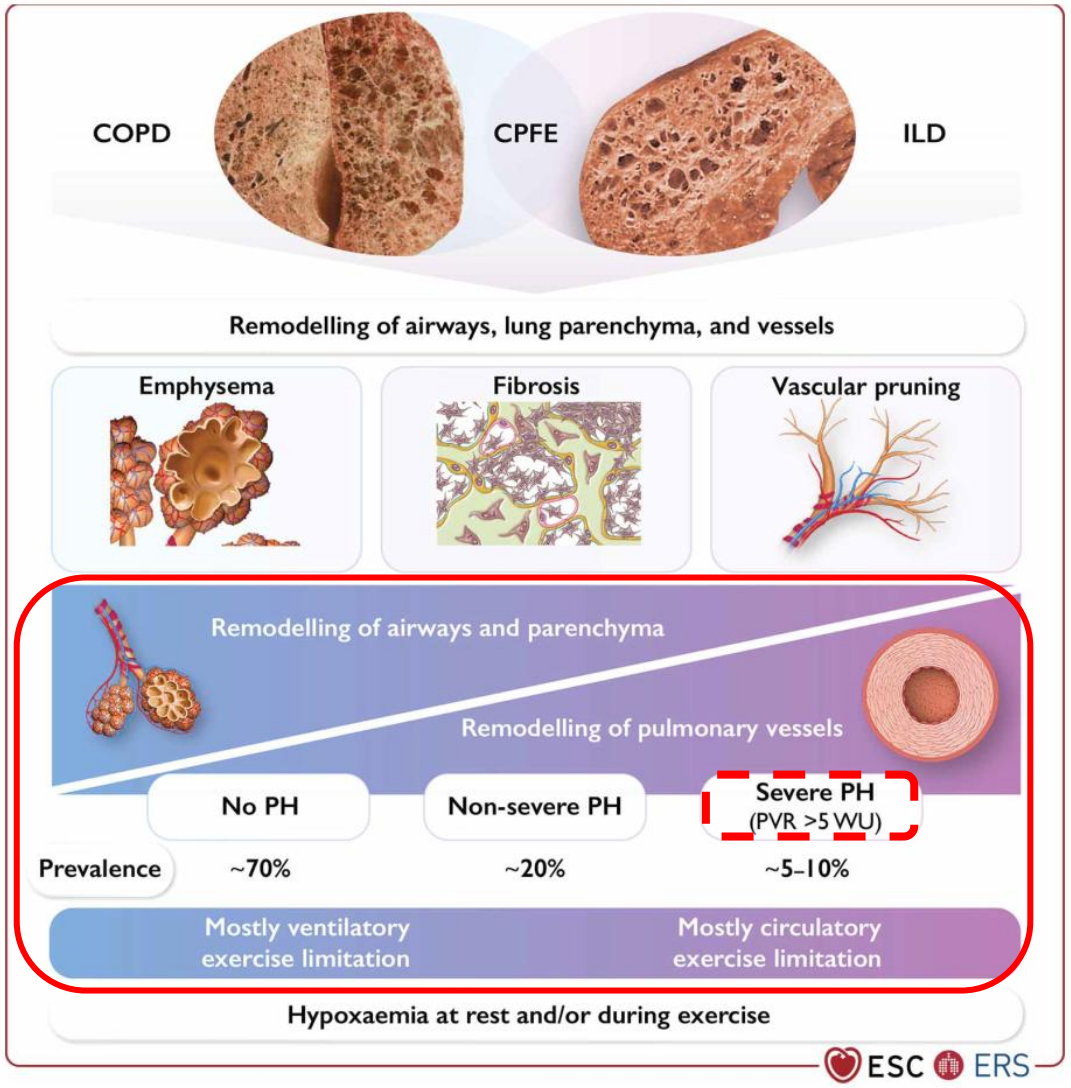


COPD-PH: ≈ 80%

ILD-PH: ≈ 50%

Gall H et al, *J Heart Lung Transplant*. 2017

HP de Grupo 3: clasificación hemodinámica



- Variable compromiso de vías aéreas, alveolos e intersticio vs parte vascular

- ER sin HP: PAPm ≤20 mmHg o RVP ≤2 UW
- ER con HP: PAPm >20 mmHg, RVP >2 UW y PAWP ≤15 mmHg
- ER con HP grave: RVP >5 UW y PAWP ≤15mmHg

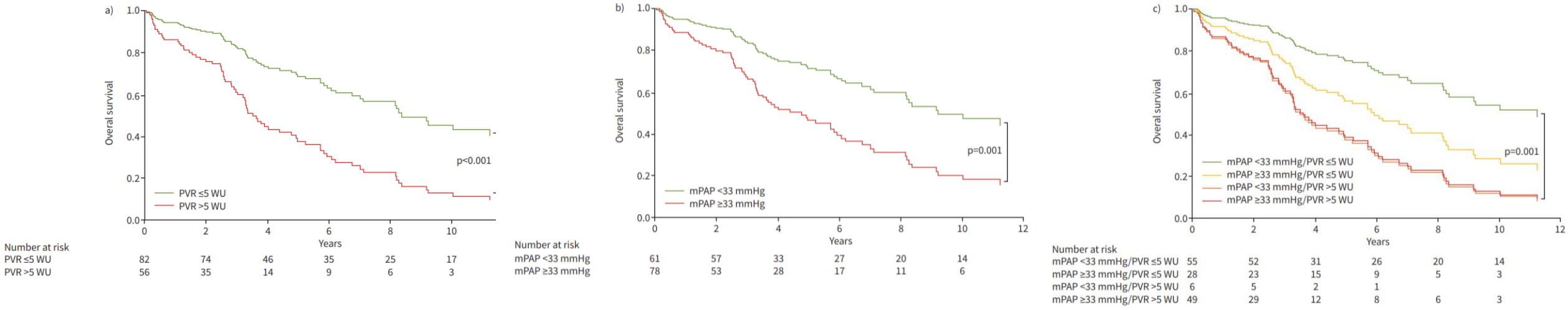
Humbert M et al, *Eur Respir J* 2022

HP de Grupo 3: pronóstico

Mortalidad según gravedad hemodinámica en **EPOC**

- Mejor discriminante de aumentada mortalidad PVR >5 UW, PAPm >33 mmHg también significativo
- Limitaciones:
  - Solo incluidos pacientes con PAPm ≥25 mmHg
  - No grupo de control sin HP
  - Pacientes con EPOC y cualquier grupo de HP (Grupo 1, 2, 3 y 4)

Registro GRAPHIC
n = 139



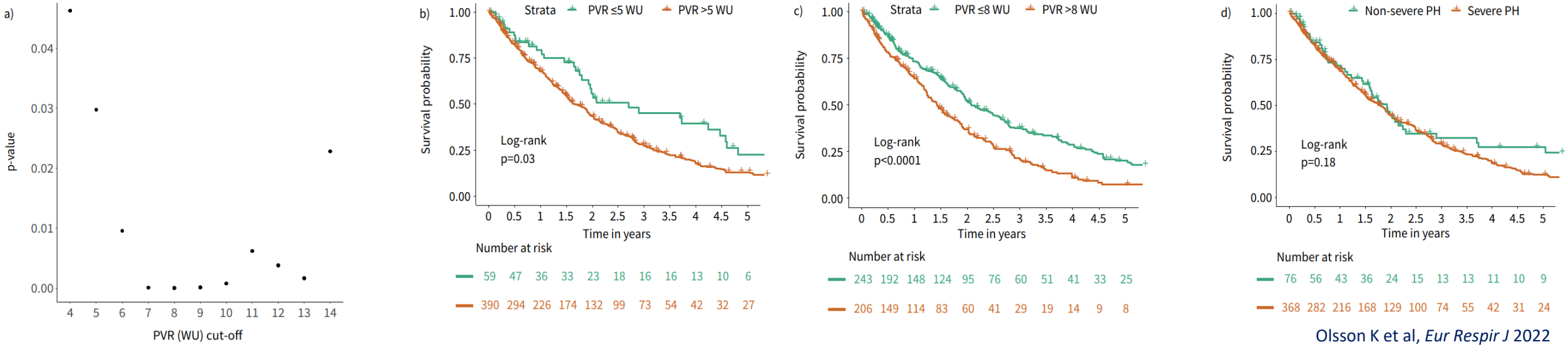
Zeder K et al, *Eur Respir J* 2022

HP de Grupo 3: pronóstico

Mortalidad según gravedad hemodinámica en **EPID**

- Mejor discriminante de mortalidad RVP >8 UW, RVP >5 significativo, criterios de Niza 2018 no significativos
- Limitaciones:
  - Solo incluidos pacientes con PAPm ≥25 mmHg
  - No grupo de control sin HP
  - 100% de pacientes tratados →RVP: 7.6 (6-10.6) UW

Registro COMPERA
n = 449



Olsson K et al, *Eur Respir J* 2022

HP de Grupo 3: pronóstico

Cohortes Registro REHAR, ISMETT (Palermo), S. Matteo (Pavia), Royal Brompton (Londres)

Inclusión:

- Pacientes con EPOC o EPID y CCD

Exclusión:

- Pacientes trasplantados = historia natural de la EPOC y EPID
- HP post-capilar, CFPE

n = 317

17% tratados:

- 26% con EPOC
- 9% con EPID

- CLD without PH: mPAP <21 mmHg o mPAP 21-24 mmHg with PVR <3 WU — **NoPH**
- CLD with "borderline" PH: mPAP 21-24 mmHg + PVR ≥3 WU — **BLPH**
- CLD with mild-moderate PH: mPAP 25-34 mmHg — **MPH**

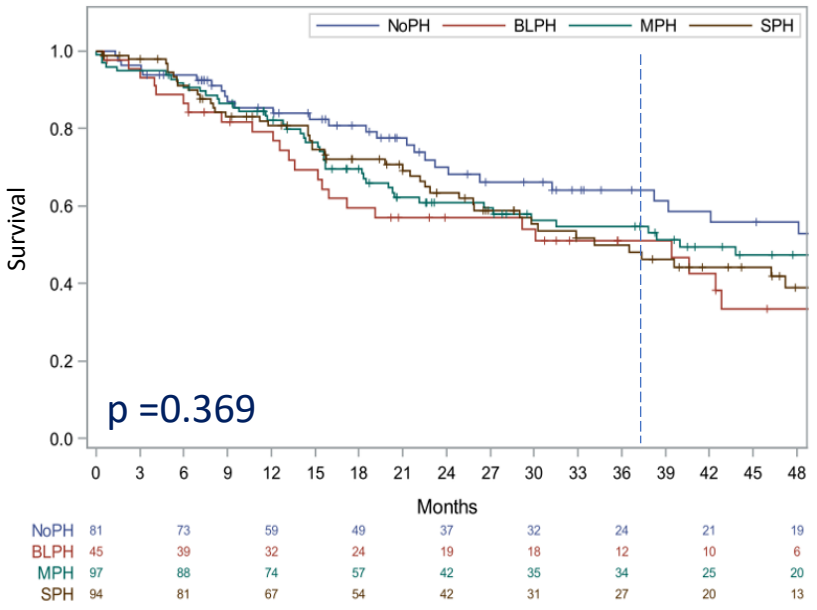
HP moderada

- CLD with severe PH: mPAP ≥35 mmHg or mPAP 25-34 mmHg with CI <2 L/min/m^2 — **SPH**

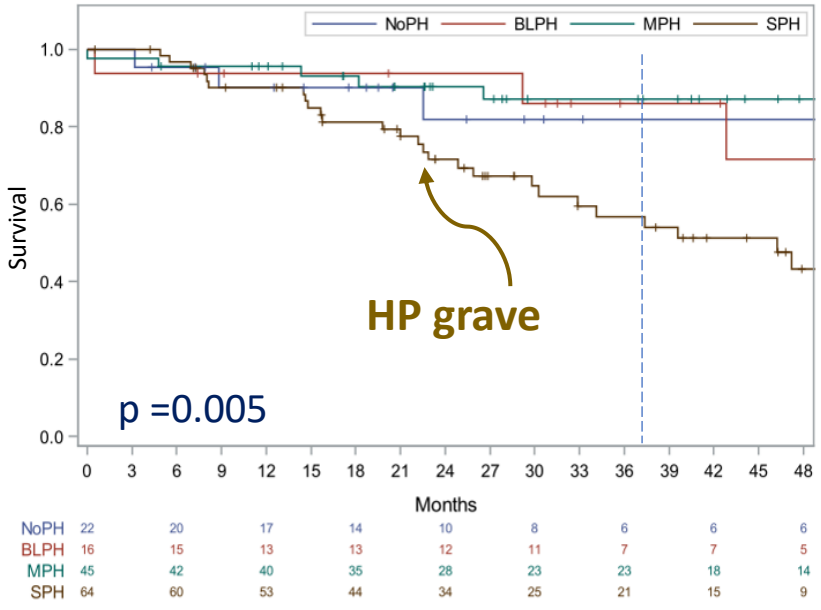
Piccari L et al, *Respiration* 2022

HP de Grupo 3: pronóstico

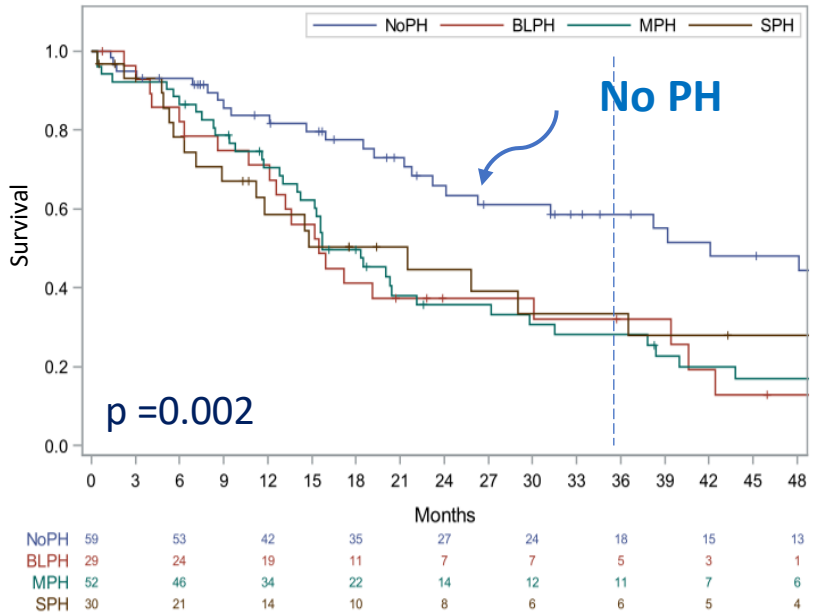
EPOC + EPID



EPOC



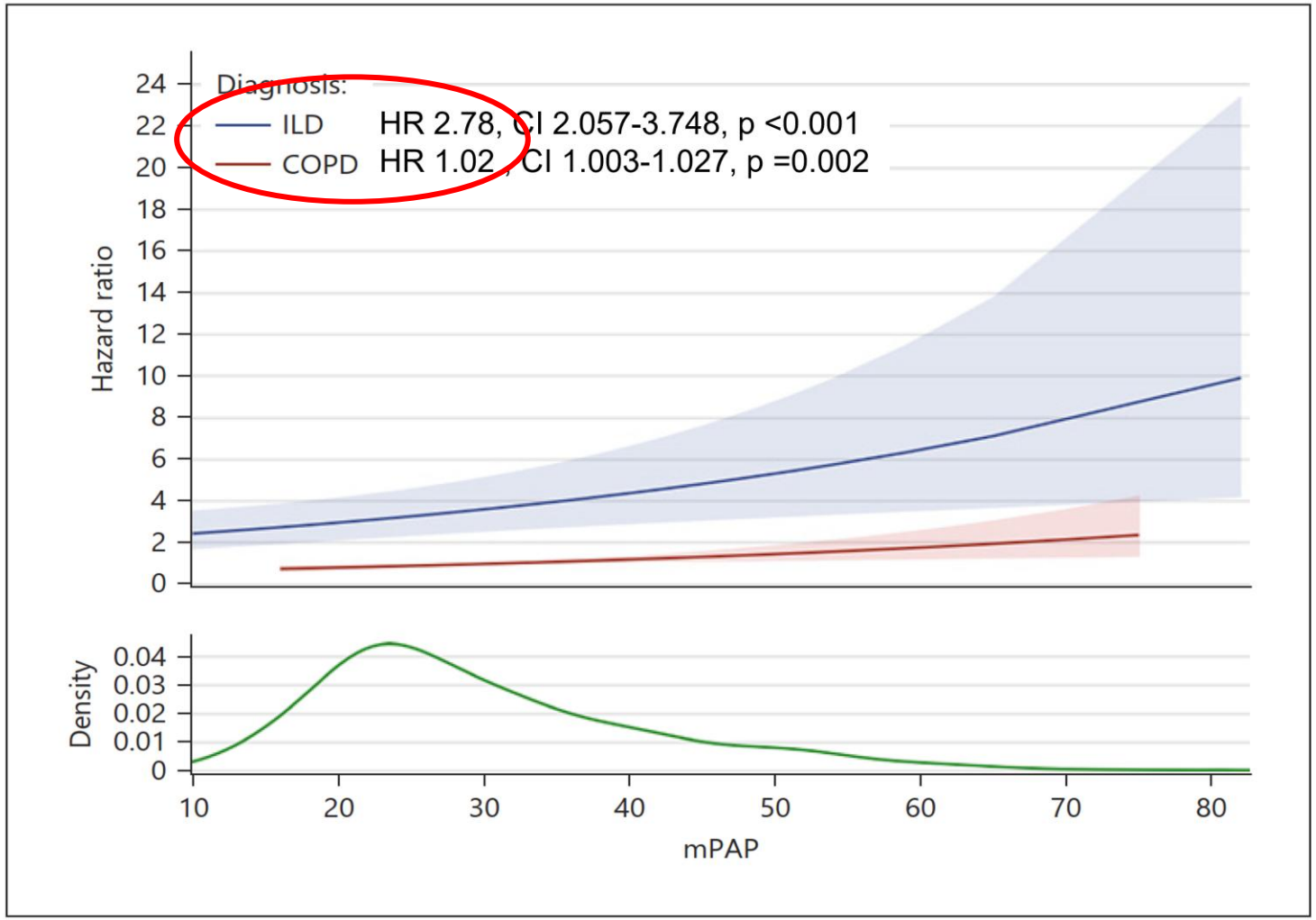
EPID



- **EPOC**: sólo **HP grave** presentó supervivencia peor que las otras clases hemodinámicas (57% vs 87-82%)
- **EPID**: Cualquier nivel de HP (**BLPH**, **MPH**, **SPH**) presentó peor supervivencia que **NoPH** (33-28% vs 58%)
- Observamos distinción de supervivencia con PVR >5 UW en EPOC (59% vs 84%) pero no en EPID

Piccari L et al, *Respiration* 2022

HP de Grupo 3: pronóstico



- El aumento de riesgo de mortalidad para cada 1 mmHg de incremento en la PAPm fue >> para pacientes con EPID que con EPOC
- PAPm parece mucho más significativa en el pronóstico de pacientes con EPID que no en EPOC
- No hay probablemente un solo parámetro hemodinámico que pueda predecir pronóstico en todos los pacientes con HP y EPOC o EPID

Piccari L et al, *Respiration* 2022

HP de Grupo 3: tratamiento

REHAR

Cuando se debería realizar CCD?

- Si se considera cirugía
- Si ayuda en decisión terapéutica
- Para fenotipar la HPG3

Cuando se debe tratar HPG3?

- Si HP grave → "tratamiento individualizado"
- Treprostinil inalado se puede considerar en **EPID-HP**
- Uso de vasodilatadores no recomendado en HP no grave

RECOMMENDATION TABLE [illegible]mendations for pulmonary hypertension associated with lung disease and/or hypoxia

Recommendation	Class[a]	Level[b]
If PH is suspected[illegible] it is recommended that echocardiography[c] be performed and [illegible]tion with ABG, PFTs including DLCO, and CT imaging	I	C
In patients with lung [illegible] PH, it is recommended to optimize treatment of the underlying lung di[illegible]e indicated, hypoxaemia, sleep-disordered breathing, and/or alveolar hypoventilation	I	C
In patients with lung disease and suspected severe PH, or where there is uncertainty regarding the treatment of PH, referral to a PH centre is recommended[d]	I	C
In patients with lung disease and severe PH, an individualized approach to treatment is recommended	I	C
It is recommended to refer eligible patients with lung disease and PH for LTx evaluation	I	C
In patients with lung disease and suspected PH, RHC is recommended if the results are expected to aid management decisions	I	C
Inhaled treprostinil may be considered in patients with PH associated with ILD [734]	IIb	B
The use of ambrisentan is not recommended in patients with PH associated with IPF [740]	III	B
The use of riociguat is not recommended in patients with PH associated with IIP [181]	III	B
The use of PAH medication is not recommended in patients with lung disease and non-severe PH[e]	III	C

patients with end-stage lung disease who are not considered candidates for LT. [e]This does not include inhaled treprostinil, which may be considered in patients with PH associated with ILD, irrespective of PH severity.

Humbert M et al, *Eur Respir J* 2022

Hospital del Mar Barcelona

Índice

REHAR

1. Orientación básica e hipertensión pulmonar de Grupo 3
2. Hipertensión pulmonar asociada a la EPID
3. Hipertensión pulmonar asociada a la EPOC
4. HAP de Grupo 1 vs HP de Grupo 3
5. Hipertensión pulmonar asociada a síndrome de hipoventilación
6. Relevancia de los registros y el Registro REHAR
7. Conclusiones

HP asociada a EPID: prevalencia

- Prevalencia muy variable según:
  - Diagnóstico específico de EPID
  - Estadio de la enfermedad (al diagnóstico vs pre-trasplante → mayoría de los estudios)
  - Método de detección vs diagnóstico
  - Varias definiciones de HP
  - Cohortes retrospectivas vs prospectivas

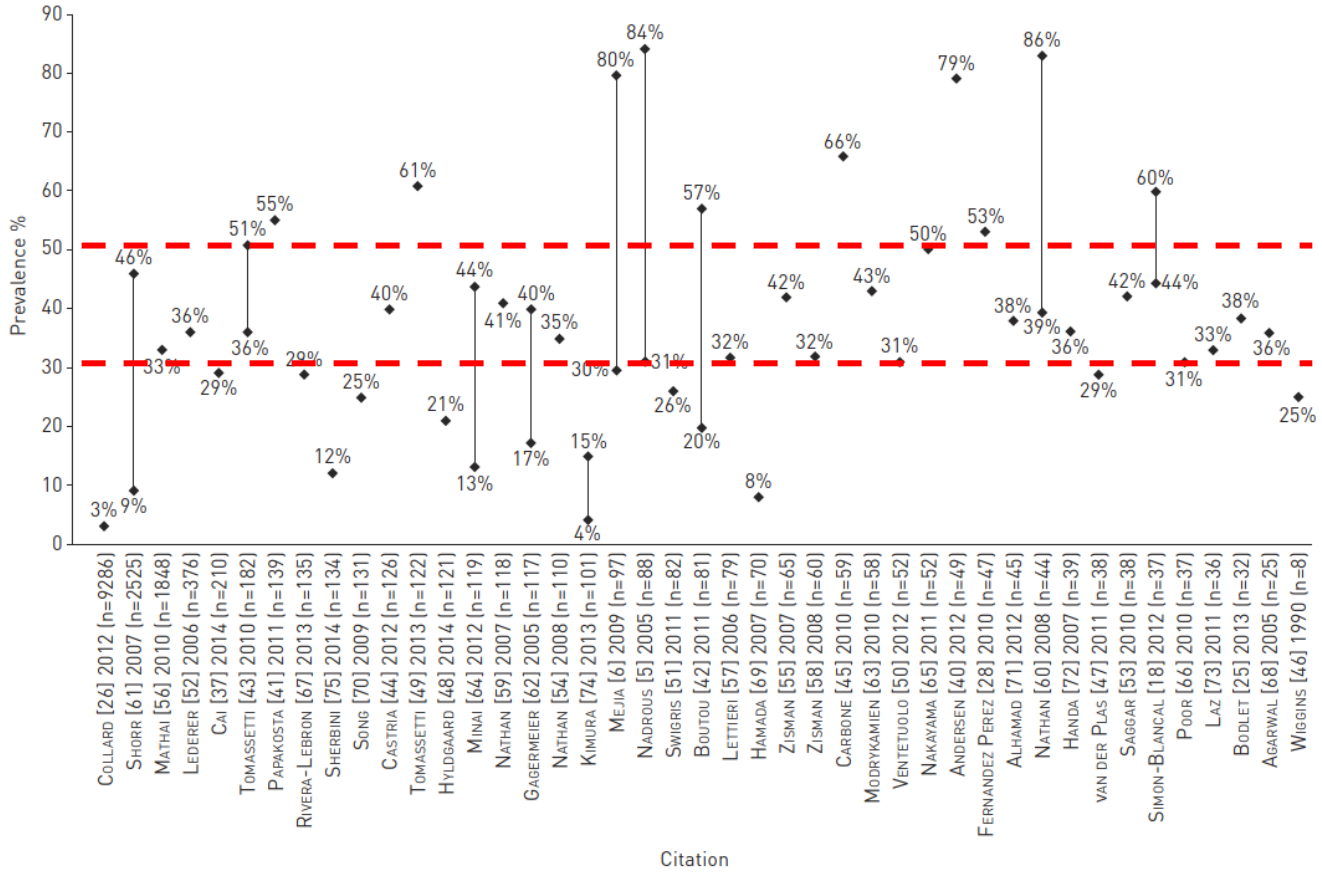
TABLE 2 Prevalence of PH in different chronic lung diseases

Chronic lung disease	Prevalence of PH	Study design	References
Idiopathic pulmonary fibrosis	14%	Analysis of 488 subjects with IPF enrolled in a placebo-controlled study who underwent right heart catheterization.	Raghu et al.[17]
	39% at initial evaluation 86% at time of transplant	44 consecutive patients at a single center with right heart catheterization undergoing evaluation for lung transplant.	Nathan et al.[19]
	46%	Retrospective review of 2525 patients with IPF listed for lung transplant in the United States from January 1995 to June 2004.	Shorr et al.[22]
	41%	Retrospective review of 118 patients with IPF over an 8-year interval.	Nathan et al.[23]
	48%	Cross-sectional study in 239 patients at one Indian center over 1 year	Tyagi et al.[24]
Nonspecific interstitial pneumonia	31%	Retrospective review of 35 patients with NSIP diagnosed between 2002 and 2016	King et al.[25]
Combined pulmonary fibrosis and emphysema	30%–50%	Retrospective study of 40 patients with CPFE	Cottin et al.[26]
CHP	20%	Prospective database from tertiary referral center for patients with ILD including 211 patients with CHP	Waelscher et al.[27]
	44%	Prospective evaluation of 50 consecutive patients with CHP undergoing right heart catheterization	Oliveira et al.[28]
	52%	Cross-sectional study in 239 patients at one Indian center over one year	Tyagi et al.[24]

Nikkho S et al. Pulm Circ 2022

HP asociada a EPID: prevalencia

Fibrosis pulmonar idiopática con hipertensión pulmonar



Prevalencia de la HP en FPI: 30-50%

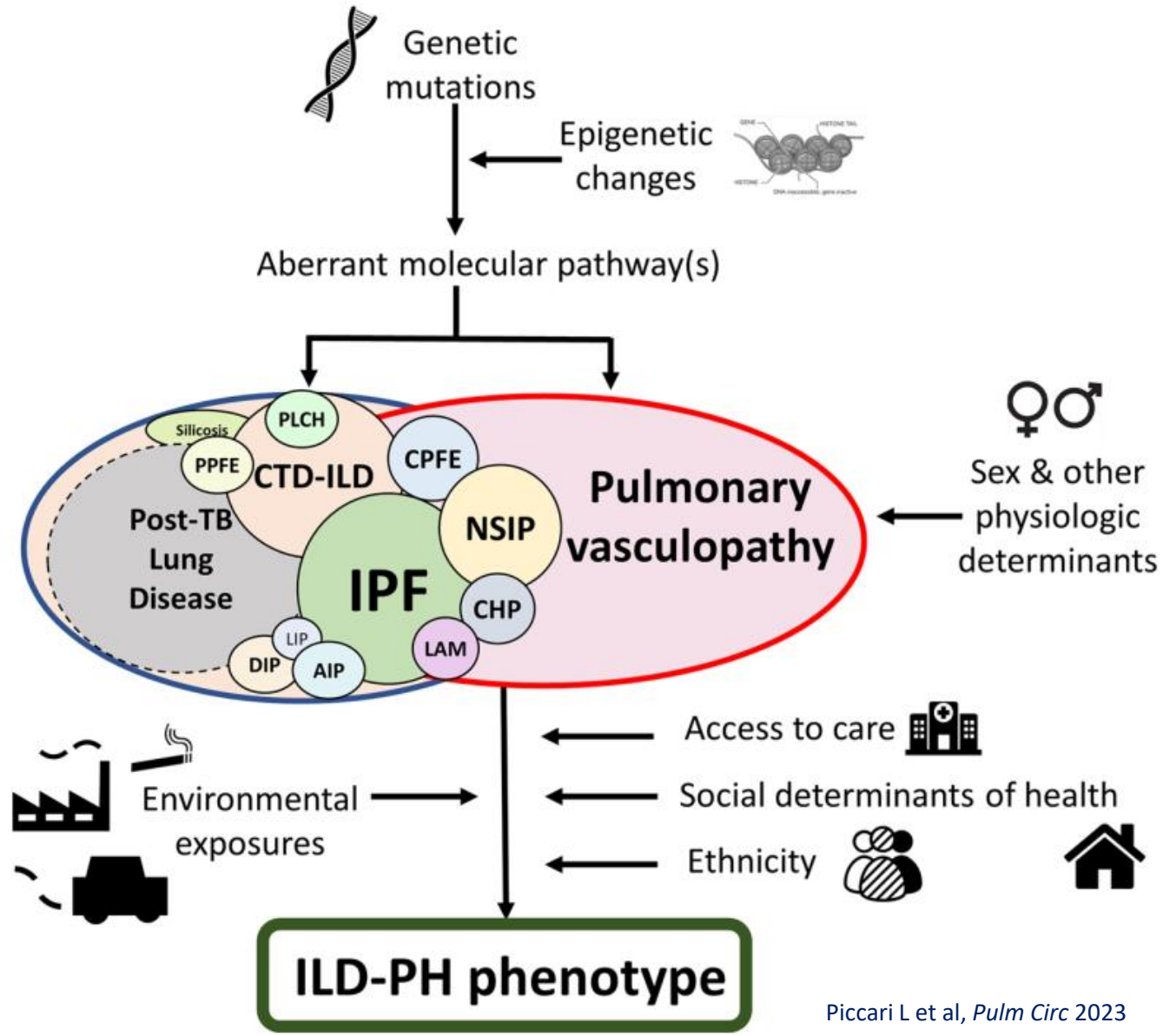
Mismas limitaciones en los estudios de cohorte

Raghu G et al. *Eur Respir J* 2012

HP asociada a EPID: etiopatogenia

endotipo

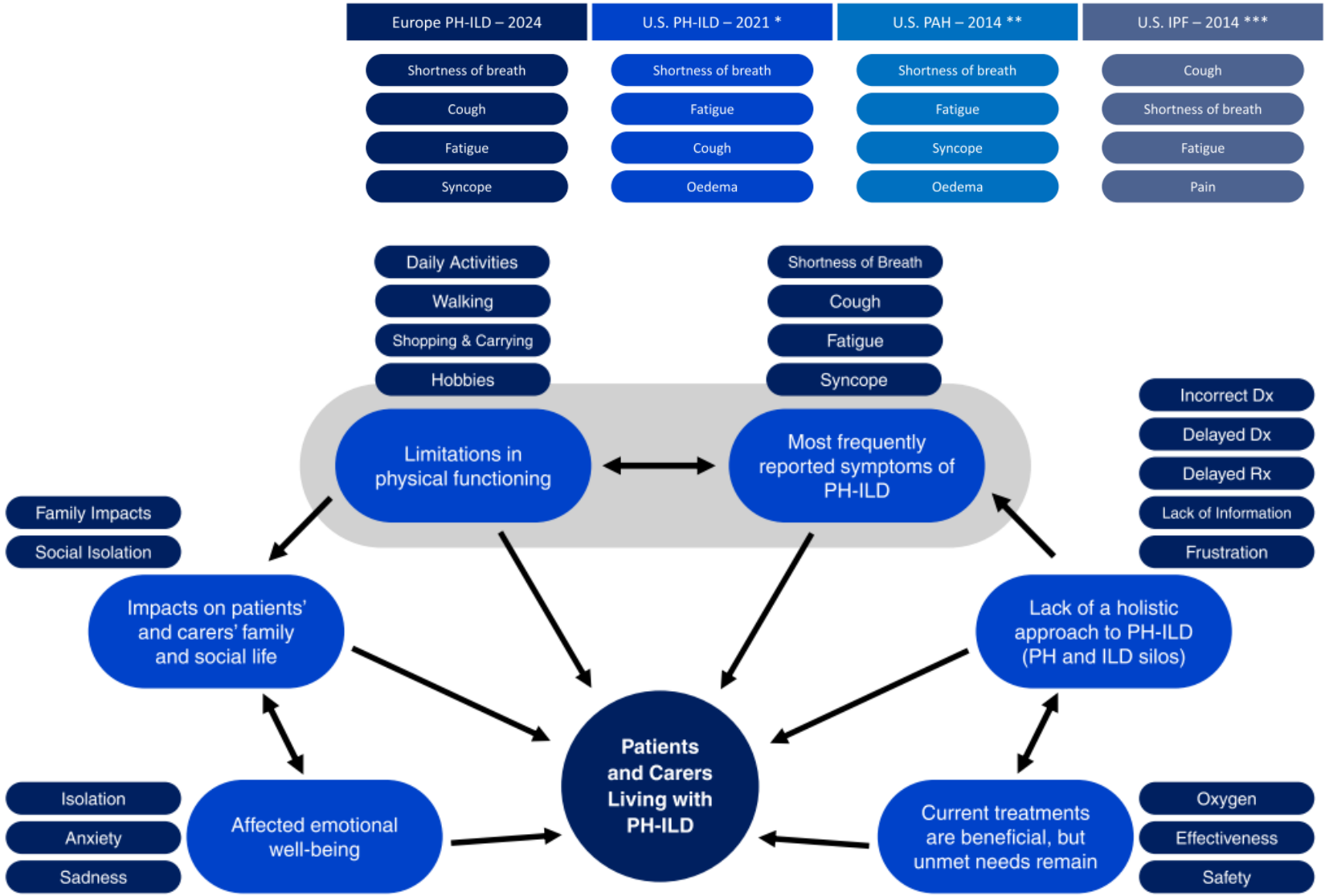
exposiciones



Piccari L et al, *Pulm Circ* 2023

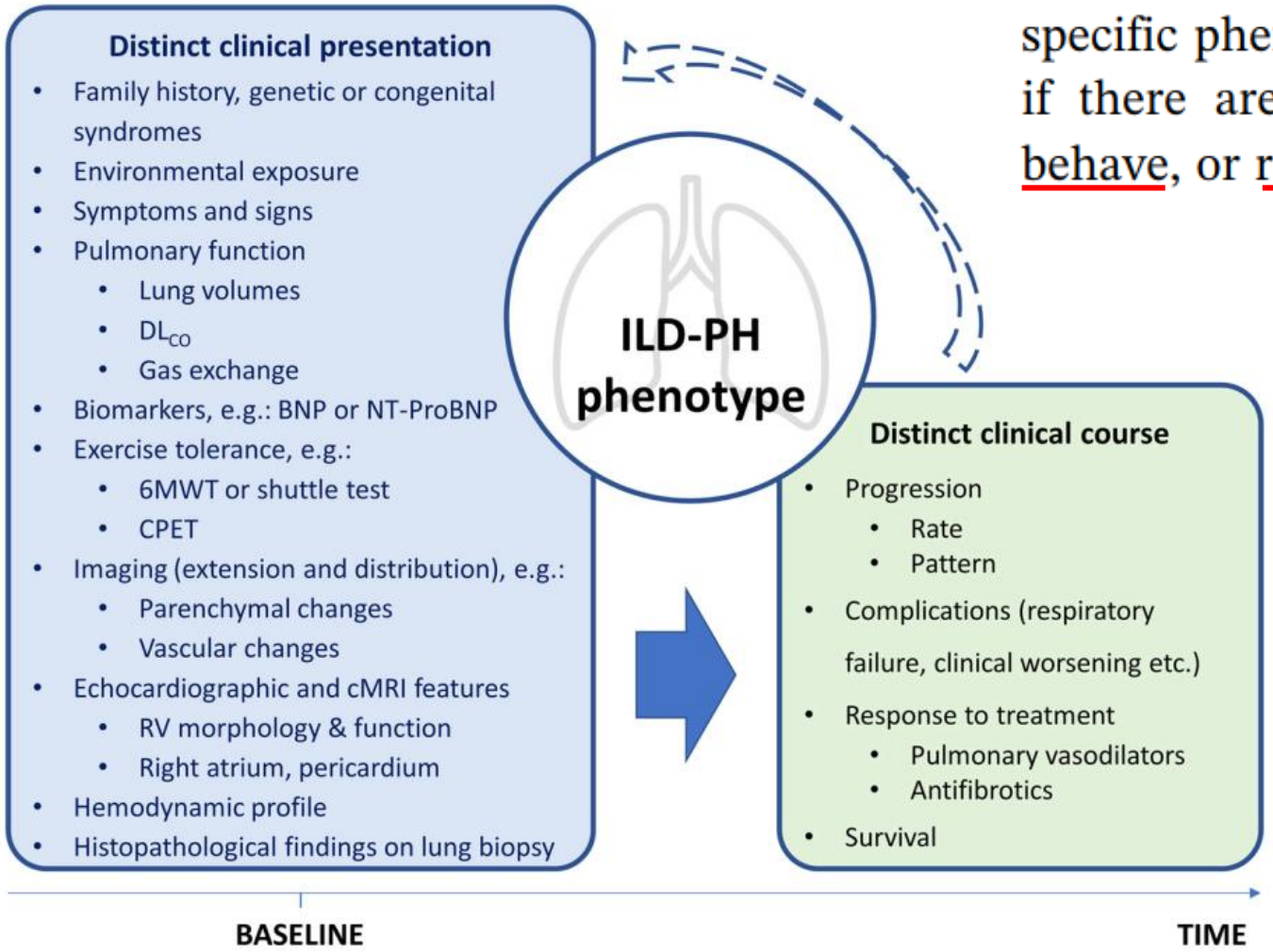
HP asociada a EPID: morbilidad

- Síntomas inespecíficos
  - Disnea
  - Tos
  - Fatiga
  - Síncope
- Afectación de la calidad de vida en muchos ámbitos distintos



Piccari L et al, *Pulm Circ* 2024

HP asociada a EPID: fenotipos



specific phenotypes of ILD-PH should only be discerned if there are distinct differences in how they present, behave, or respond to treatment (Figure 1).

= endotipo ?

Piccari L et al, *Pulm Circ* 2023

HP asociada a EPID: fenotipos

REHAR

Fibrosis pulmonar idiopática con hipertensión pulmonar

Table 2—*Deciles of Physiologic Parameters Compared to Pulmonary Artery Pressures (n = 118)*

Variables	No.	FVC%	DLCO%*	mPAP, mm Hg	Patients With PH†	
					No.	%
FVC range, %						
> 70	16	80.4	43.2	29.7	10	62.5
60–69	26	63.1	41.1	22.1	7	26.9
50–59	23	54.6	31.1	23.2	10	43.5
40–49	31	44.8	32.5	22.9	13	41.9
< 40	22	32.0	22.1	21.6	8	36.4
DLCO range, %						
> 50	16	60.9	61.3	24.0	5	31.3
40–49	15	66.4	44.6	22.0	4	26.7
30–39	32	55.4	34.6	21.2	9	28.1
20–29	26	52.7	24.5	25.6	14	53.8
< 20	13	43.7	13.7	27.2	8	61.5
FVC%/DLCO% ratio						
> 3.0	10	53.0	13.3	27.7	5	50.0
> 2.0–2.9	24	62.0	27.2	27.1	11	45.8
> 1.5–1.9	31	55.4	33.3	21.8	12	38.7
> 1.0–1.4	31	52.5	42.7	21.7	7	22.6
< 1.0	6	51.7	72.0	21.5	3	50.0
TLC range, %						
> 70	17	72.9	43.1	29.8	10	58.8
60–69	19	59.5	35.4	20.9	4	21.1
50–59	23	55.9	36.7	22.9	11	47.8
40–49	23	45.3	35.2	22.3	8	34.8
< 40	12	36.0	15.9	21.5	3	25.0

*DLCO > 50% vs DLCO < 20% ($p < 0.136$).
†FVC > 70% vs FVC < 40% (prevalence $p < 0.111$, severity $p < 0.008$); FVC%/DLCO% ratio > 3.0 vs FVC%/DLCO% ratio < 1.0 ($p < 0.999$); TLC > 70% vs TLC < 40% (prevalence $p < 0.071$, severity $p < 0.003$).

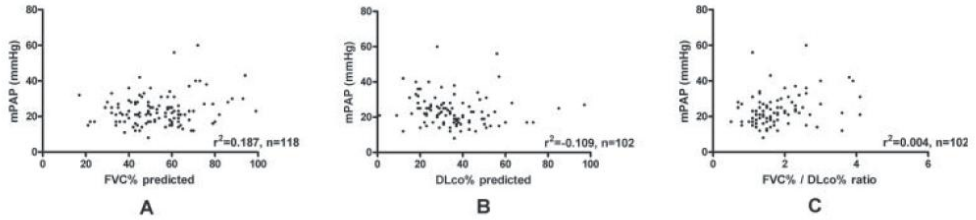


FIGURE 1. Correlation of mPAP with FVC% (*left*, *A*), DLCO% (*center*, *B*), and FVC%/DLCO% ratio (*right*, *C*).

Escasa correlación entre FVC, DL_{CO} e PAPm

Nathan S et al. Chest 2007

HP asociada a EPID: fenotipos

Fibrosis pulmonar idiopática con hipertensión pulmonar

No hay correlación entre hallazgos TACAR y PAPm

Table 3—*Pearson Correlation Coefficients Between MPAP and Putative Predictors of PH*

Variables	No.	*r*	p Value*
CT-fib	65	0.042	0.74
WCT-fib	65	0.022	0.86
MCT-fib	54	0.004	0.97
CT-alv	65	0.153	0.22
WCT-alv	65	0.171	0.17
CT-hc	65	0.009	0.94
WCT-hc	65	0.025	0.84
CT-tot	65	0.009	0.38
WCT-tot	65	0.119	0.34
MPAD	65	0.148	0.24
MPAD/AD	65	0.203	0.10
MPAD/BSA	63	0.136	0.29
FVC, L	64	0.150	0.23
FVC, % predicted	64	0.235	0.10
DLCO, mL/mm Hg/min	59	− 0.295	0.02
DLCO, % predicted	59	− 0.307	0.02
DLCO/VA, % predicted	52	− 0.408	0.003
FVC % predicted/DLCO% predicted	59	0.435	0.0006
Spo_2	59	− 0.527	<0.0001
6MWD	17	− 0.569	0.002

*Test of zero correlation.

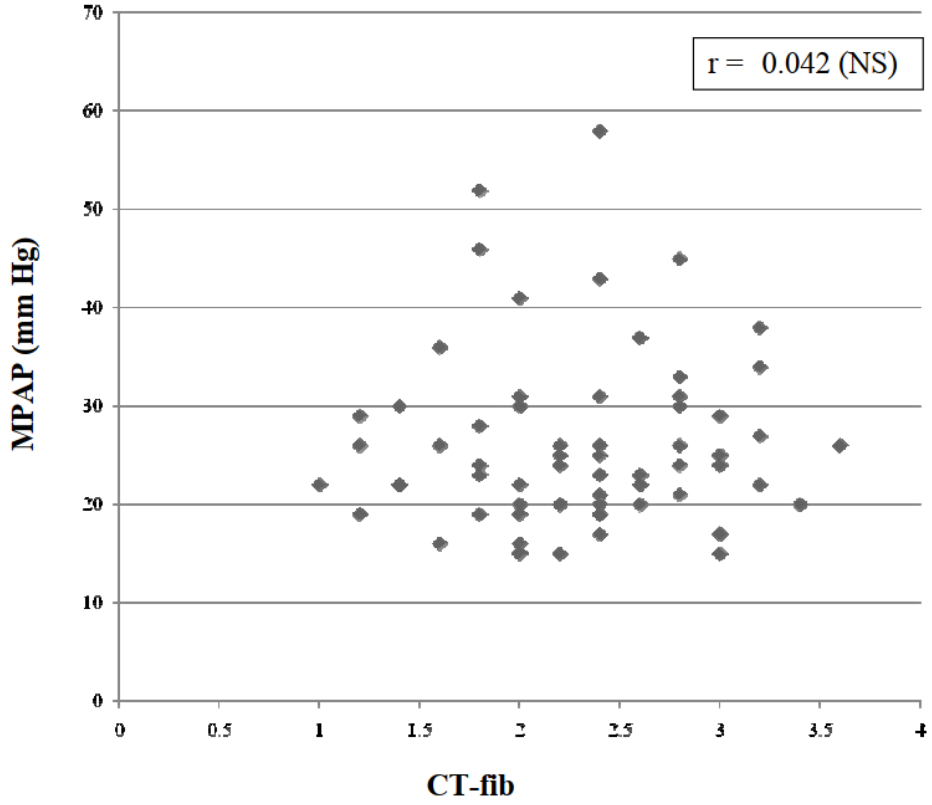


FIGURE 1. Relationship between CT-fib and measured MPAP. NS = not significant.

Zisman D et al. *Chest* 2007

HP asociada a EPID: fenotipos

Fibrosis pulmonar idiopática con hipertensión pulmonar

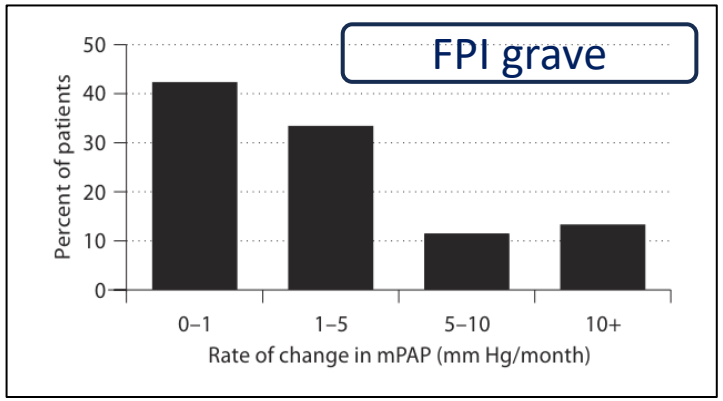


Table 1. Demographics and baseline physiologic parameters (n = 44)

Male	35 (79.5%)
Age, years	57.2 ± 7.4
FVC, % predicted	49.8 ± 15.5
FEV_1, % predicted	53.9 ± 14.0
DL_{CO}, % predicted	33.2 ± 13.7
TLC, % predicted	52.5 ± 13.3
$mPAP_{baseline}$, mm Hg	22.6 ± 6.0
$mPAP_{follow\text{-}up}$, mm Hg	32.7 ± 9.5
Mean PAP change, mm Hg	10.1 ± 7.6
Monthly mean PAP rate of change, mm Hg	3.8 ± 6.1
Baseline to transplant time, days	258.1 ± 220.7

Nathan SD et al. *Respiration* 2008

- En la FPI la PAPm aumenta de **3.8 mmHg/mes**
- En la HAP la PAPm aumenta de **0.12 mmHg/mes**

n = 65 – 12 weeks

Table 2. Mean Change in Hemodynamic Var

Variable	Placebo (N=6
Heart rate — beats/minute	−1.3 (−4.1 to 1.4
Mean pulmonary artery pressure — mm Hg	0.6 (−0.8 to 2.0
Cardiac index — liters/min/m²	−0.02 (−0.17 to 0
Pulmonary vascular resistance — dyn·sec·cm⁻⁵	49 (−54 to 153
Right atrial pressure — mm Hg	0.3 (−0.9 to 1.5

therapy ($n = 9$)

Cardiac output, *L/min*
Heart rate, *beats/min*
Mean pulmonary arter
mm Hg
Mean systemic artery
Systemic oxygen trans
Total pulmonary resis
Total systemic resistar
6-Minute walk test, *m*

n = 56 – 12 weeks

	Treatment naïve					
	Riociguat			Placebo		
Parameter	*n*	BL[a]	Change from BL at week 12[a]	*n*	BL[a]	Change from BL at week 12[a]
PVR, dyne•sec •cm^{-5}	115	888 (505)	−259 (296)	55	855 (477)	+17 (361)
SVR, dyne•sec •cm^{-5}	112	1,793 (622)	−525 (464)	54	1,772 (610)	−56 (397)
mPAP, mm Hg	116	49.3 (15)	−4.4 (8)	56	48.9 (16)	−0.3 (12)
MAP, mm Hg	113	92.2 (13)	−10 (10)	57	90.6 (13)	−1.3 (13)
RAP, mm Hg	116	7.4 (5.2)	−0.2 (7.0)	55	6.9 (4.6)	+1.7 (5.7)
Cardiac output, liters/min	115	4.2 (1.3)	+1.0 (1.0)	55	4.2 (1.4)	−0.1 (1.2)
Cardiac index, liters/min/m^2	115	2.5 (0.7)	+0.6 (0.6)	55	2.5 (0.9)	−0.1 (0.7)
SvO_2, %	103	65.0 (11)	+4.1 (9.5)	51	67.0 (9)	−2.5 (9.6)

Rubin L et al. *N Engl J Med* 1990

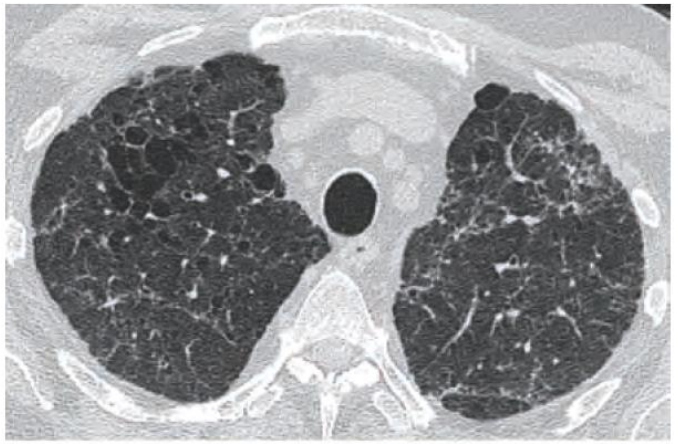
Galiè N et al. *J Heart Lung Transpl* 2017

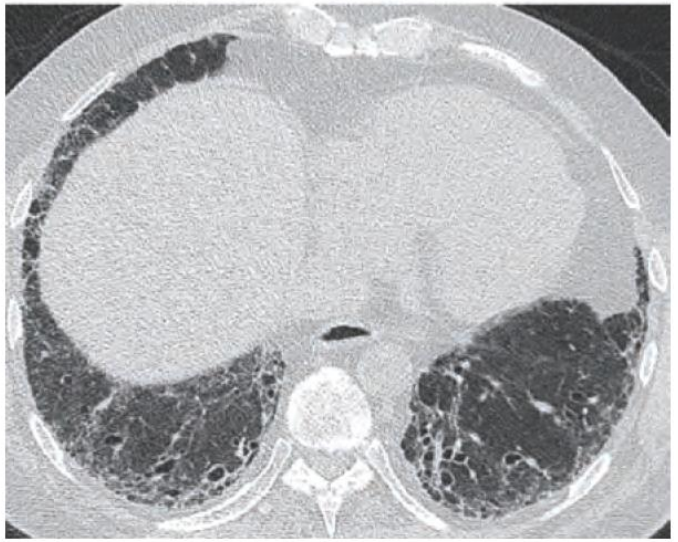
Galiè N et al. *N Engl J Med* 2005

HP asociada a EPID: probables fenotipos

Combinación Fibrosis Pulmonar y Enfisema

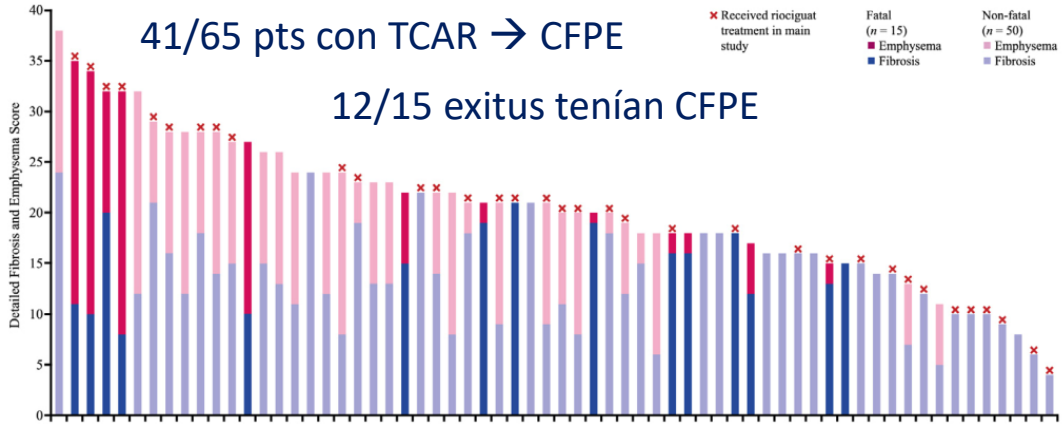
- HP en 30-50% de casos, grave en 68% de estos
- HP grave y FVC <50% → predictores independientes de supervivencia
- Podría presentar respuesta distinta a vasodilatadores pulmonares





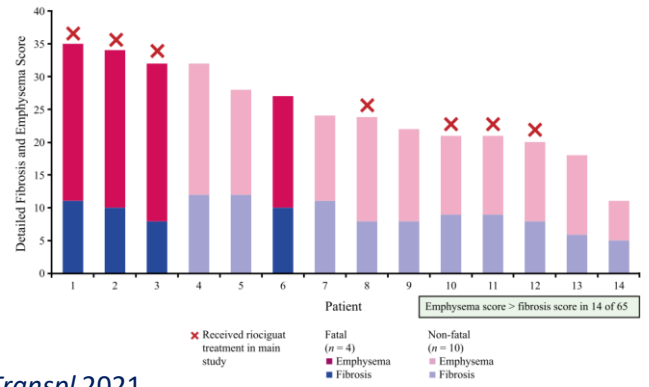
41/65 pts con TCAR → CFPE

12/15 exitus tenían CFPE



Cottin V et al, *Eur Respir J* 2005
Cottin V et al, *Eur Respir J* 2010
Mejía M et al, Chest 2009

14/41 enfisema > fibrosis
4/14 exitus



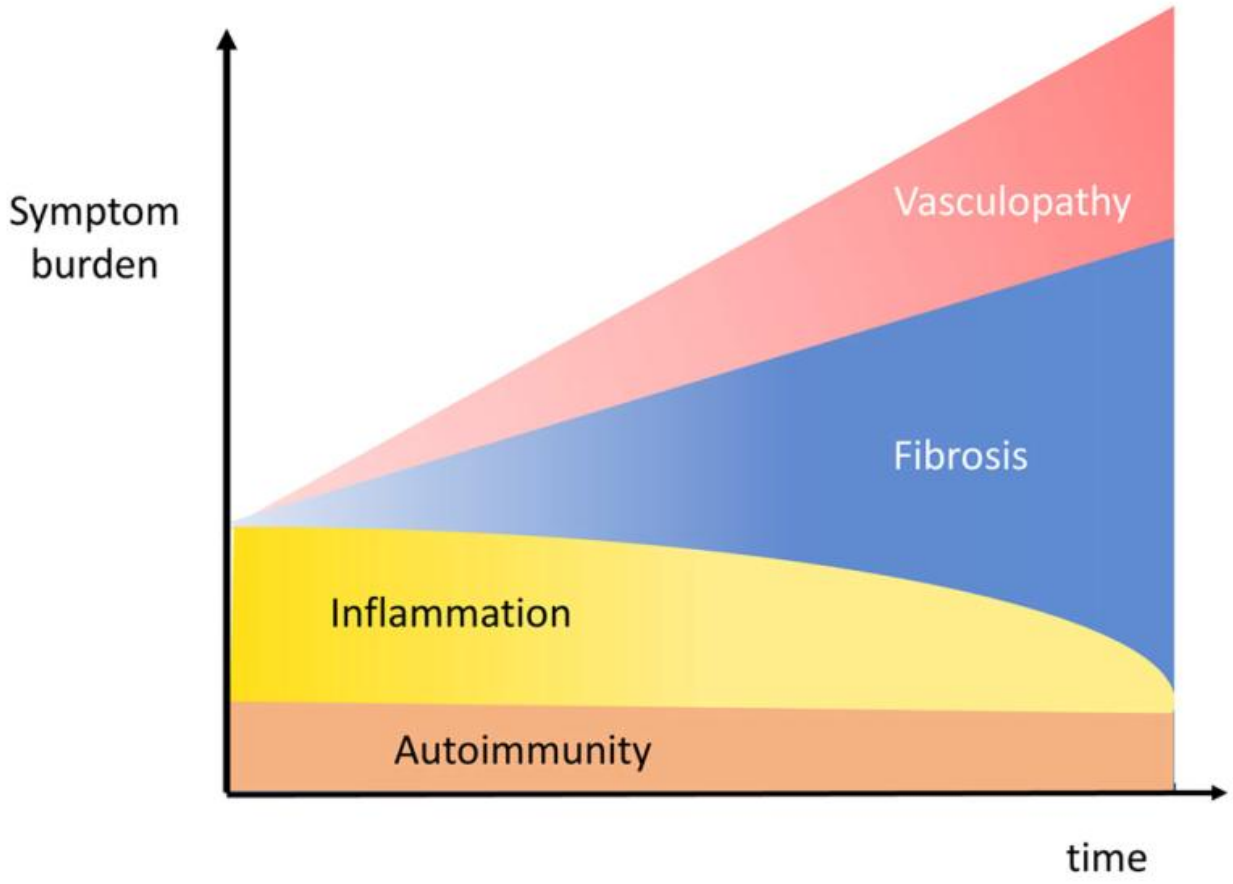
Nathan SD et al, *J Heart Lung Transpl* 2021

Cottin V et al, *Am J Respir Crit Care Med* 2022

HP asociada a EPID: probables fenotipos

Enfermedad del tejido conectivo + EPID + HP

- Presenta la co-presencia de autoinmunidad, inflamación, fibrosis y vasculopatía
- Se asocia sobre todo a esclerodermia (difusa ++)
- Reto diagnóstico → los pacientes con ETC (especialmente con esclerodermia) pueden asociarse a HP de cualquier grupo
  - HAP-ETC
  - ETC con afectación miocárdica (Grupo 2)
  - ETC con EPID y HP (Grupo 3)
  - ETC-HPTEC ↑ riesgo trombótico (Grupo 4)

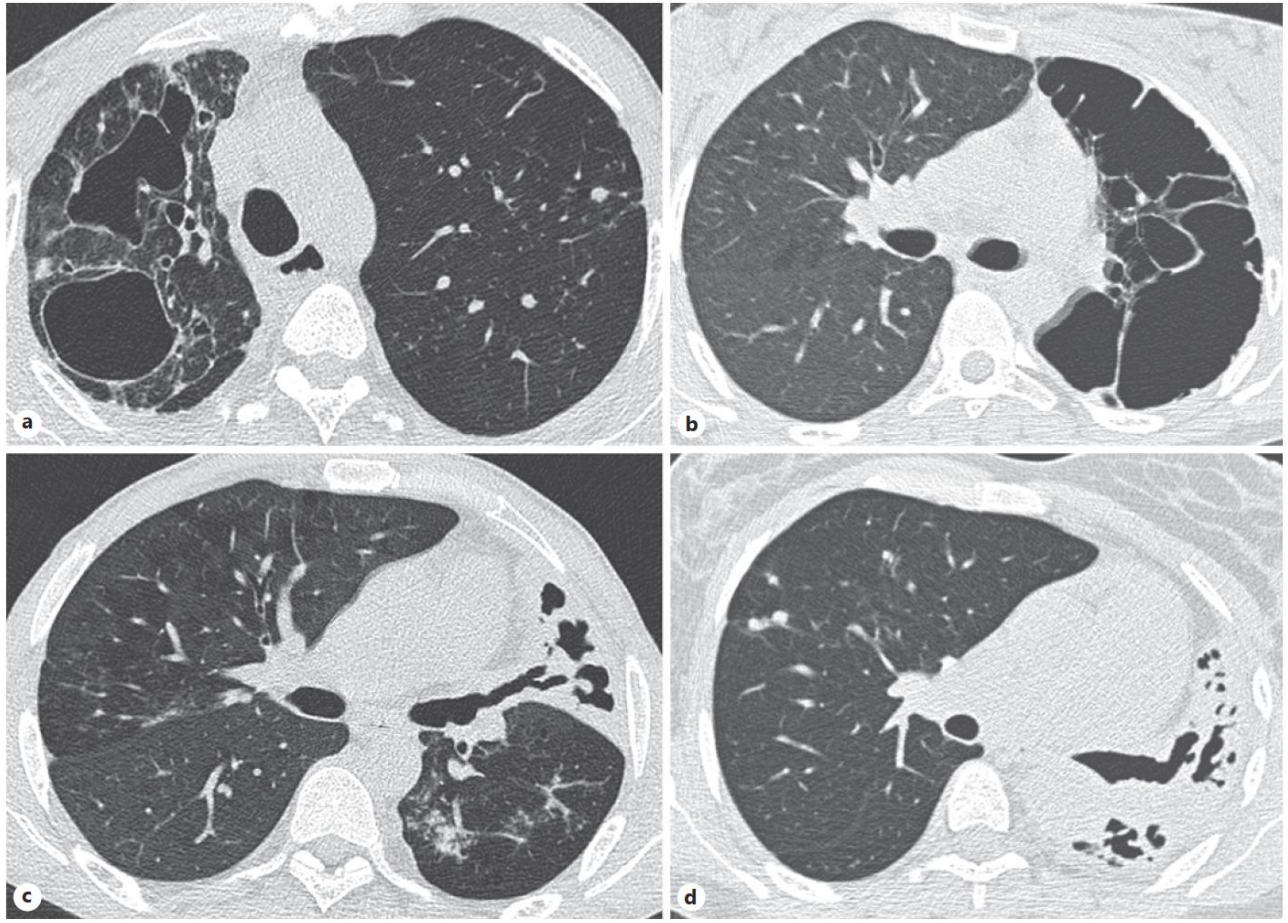


Piccari L et al, *Pulm Circ* 2023

HP asociada a EPID: posibles fenotipos

Enfermedad pulmonar post-tuberculosis + HP

- Forma probablemente muy prevalente, sobre todo en países de rédito medio-bajo
- Meta-análisis:
  - 67% en insuficiencia respiratoria crónica
  - 42% en hospitalizados sintomáticos
  - 6% en screenings sistemáticos de población asintomática
  - 9% en TB activa
- Mayoría de estudios con ecocardiografía
- Forma “olvidada” de HP en EPID



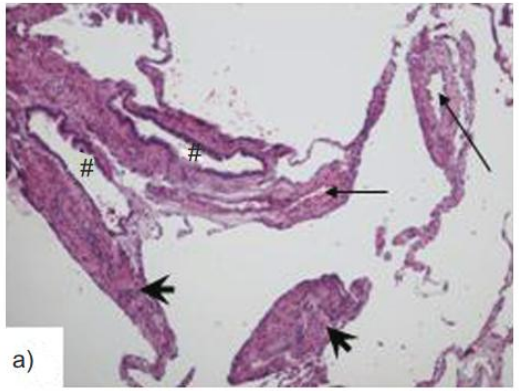
Van Heerden JK et al, *Eur Resp Rev* 2024

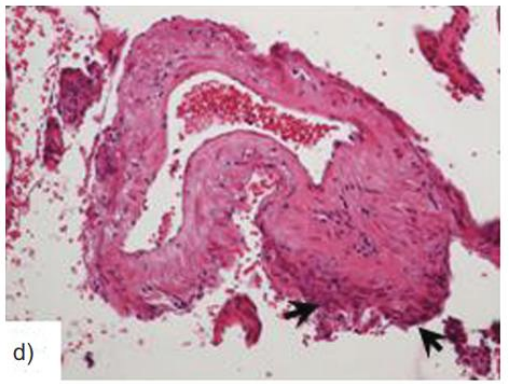
Allwood A et al, *Respiration* 2021

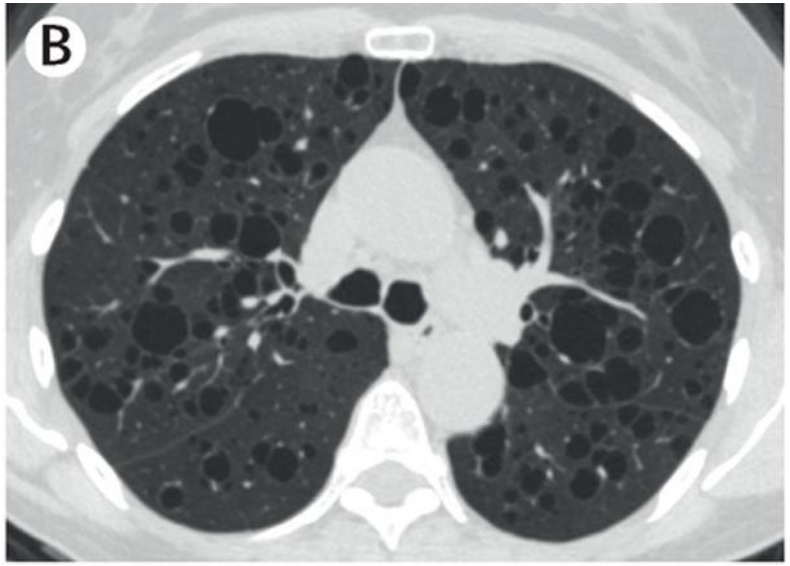
HP asociada a EPID: posibles fenotipos

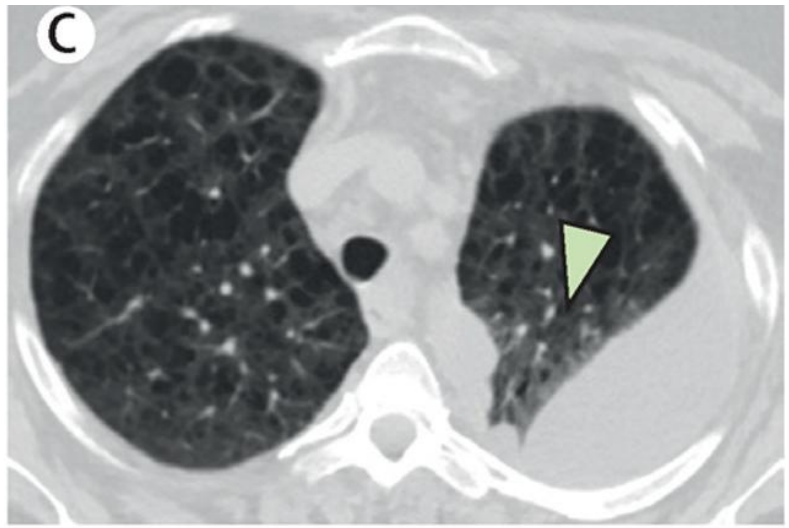
Linfangioleiomiomatosis + HP

- Enfermedad quística difusa en mujeres, causada por la proliferación de células musculares lisas (“células LAM”)
- Prevalencia de la HP:
  - 8% en cohortes generales, 45% en cohortes pre-trasplante
  - HP grave en el 20% de casos
- HP se asocia a peor disnea, FEV_1, tolerancia al esfuerzo
- Infiltración bronquial y vascular por células LAM







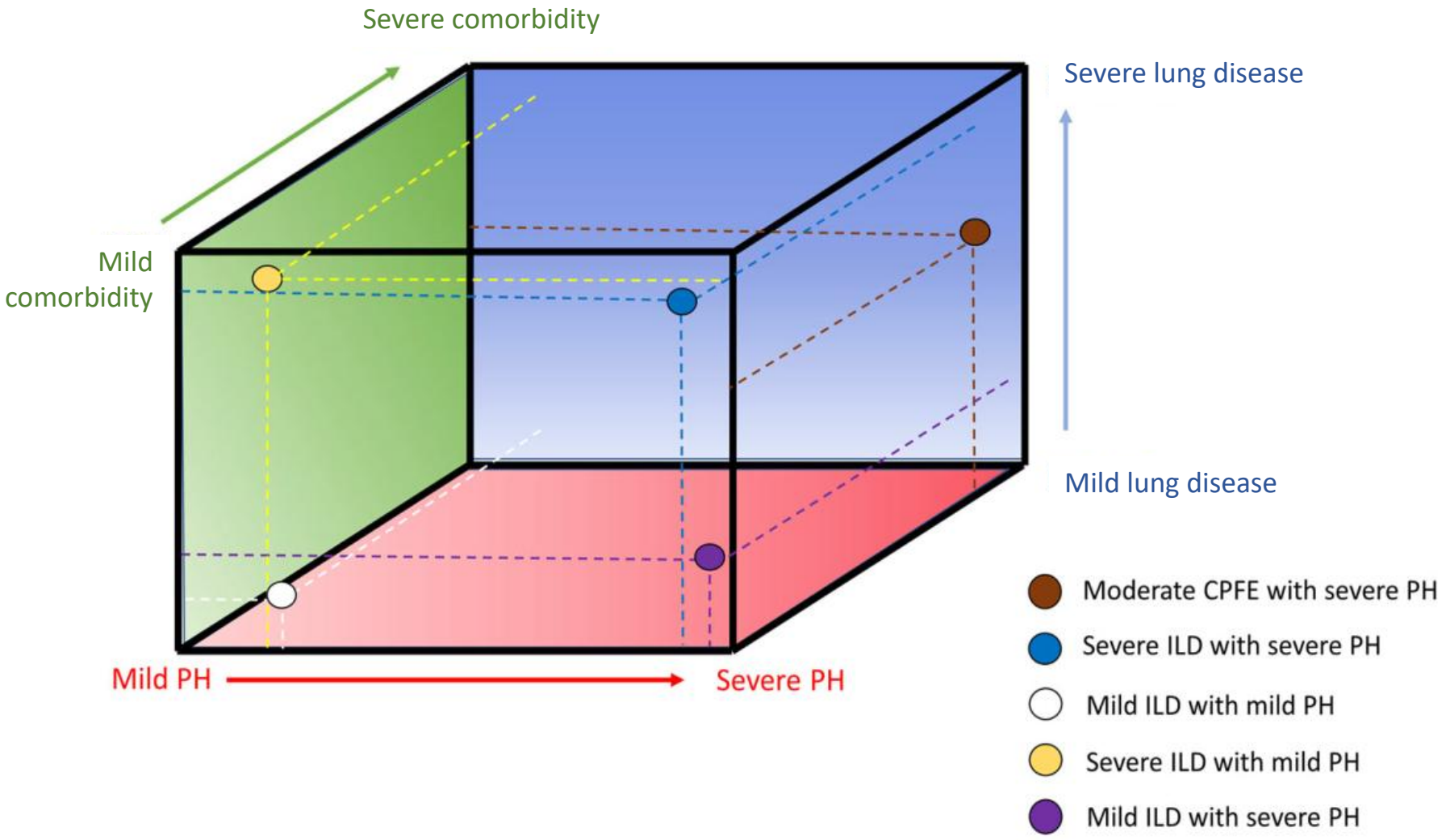


Freitas CSG et al, *Orphanet J Rare Dis.*2017

Cottin V et al, *Eur Respir J.*2012
Piccari L et al, Pulm Circ 2023

McCarthy C et al, Lancet Respir Med. 2021

HP asociada a EPID: fenotipos



- Neumopatía
- Hemodinámica
- Comorbilidades

Piccari L et al, *Pulm Circ* 2023

Hospital del Mar Barcelona

Índice

REHAR

1. Orientación básica e hipertensión pulmonar de Grupo 3
2. Hipertensión pulmonar asociada a la EPID
3. Hipertensión pulmonar asociada a la EPOC
4. HAP de Grupo 1 vs HP de Grupo 3
5. Hipertensión pulmonar asociada a síndrome de hipoventilación
6. Relevancia de los registros y el Registro REHAR
7. Conclusiones

HP asociada a EPOC: epidemiología

Prevalencia de la HP en la EPOC

- Variabilidad de prevalencia
  - HP moderada
  - HP grave

  → Variabilidad de definiciones!
- Variabilidad de gravedad espirométrica
- Mayoría de estudios:
  - Evaluación trasplante
  - Cirugía de resección de volumen

	Year of inclusion	Number of participants	Proportion of females (%)	Age (years)	Lung function: FEV_1/FVC, or predicted FEV_1 (%)	Arterial blood gases: PaO_2, $PaCO_2$ (mm Hg)	Patients with pulmonary hypertension (%)	Effect of pulmonary hypertension on survival
Weitzenblum et al; France[105]	1968–72	175	1%	60 (range 36–82)	FEV_1/FVC 40% (11%)	63 (10), 40 (6)	PAPm >20 mm Hg in 35·4%, PAPm >30 mm Hg in 9·7%	4 year survival 71·8% when PAPm <20 mm Hg vs 49·4% when PAPm >20 mm Hg (p<0·01)
Scharf et al; USA[106]	..	120	39%	66 (6), evaluation for lung volume reduction surgery	Predicted FEV_1 27% (7%)	66 (10), 42 (6)	PAPm >20 mm Hg in 91%, PAPm >35 mm Hg in 5%	..
Sims et al; USA[107]	1991–2003	362	53%	56 (5), evaluation for transplantation	Predicted FEV_1 20% (5%)	62 (12), 51 (10) pulmonary hypertension group	PAPm ≥25 mm Hg and PAWP ≤15 mm Hg in 23%	..
Minai et al; USA[108]	..	797	35%	67 (6)	Predicted FEV_1 26% (7%) (pulmonary hypertension group)	61 (9), 43 (6) pulmonary hypertension group	PAPm ≥25 mm Hg in 38%, severe pulmonary hypertension in 2·2%*	..
Cuttica et al; USA[109]	1997–2006	4930	54%	56 (6), pulmonary hypertension group, evaluation for transplantation	Predicted FEV_1 22% (10%)	..	PAPm ≥25 mm Hg and PAWP ≤15 mm Hg in 30%	Adjusted hazard ratio for death associated with the presence of pulmonary hypertension 1·27 (95% CI 1·04–1·55)
Portillo et al; Spain[110]	..	139	4%	63 (8)	Predicted FEV_1 41% (16%)	69 (12), 40 (6)	PAPm ≥25 mm Hg in 18%, PAPm ≥35 mm Hg in 3%	..
Vizza et al; Italy[111]	1993–1995	168	62%	54 (6), evaluation for transplantation	Predicted FEV_1 20% (6%)	59 (12), 46 (11)	PAPm ≥25 mm Hg in about 50%	..
Thabut et al; France[112]	1988–2002	215	21·4%	55 (··), evaluation for transplantation or LVRS	Predicted FEV_1 24·3% (··)	66 (13), 41 (7) lung volume reduction surgery cohort	PAPm >25 mm Hg in 50·2%, PAPm >35 mm Hg in 13·5%	..
Chaouat et al; France[113,114]	1990–2002	998	10%	67 (62–68)	Predicted FEV_1 50% (44–56)	46 (41–53), 32 (28–37)	PAPm ≥20 mm Hg in about 50%, PAPm ≥35 mm Hg in 5·8%, PAPm ≥40 mm Hg in 1%	3 year survival about 88% in patients with PAPm <20 mm Hg vs about 38% in patients with PAPm ≥40 mm Hg (p<0·01)
Oswald-Mammosser et al; France[115]	1976–1992	84	10·7%	63 (··)	FEV_1/FVC 36% (11%)	52 (5), 45 (8)	PAPm >20 mm Hg in 77%, PAPm >30 mm Hg in 37%	5 year survival 62·2% when PAPm ≤25 mm Hg vs 36·3% when PAPm >25 mm Hg (p<0·001)
Andersen et al; Denmark[116]	1991–2010	409	61%	54 (7), evaluation for transplantation	Predicted FEV 23% (7%)	63 (12), 49 (11) pulmonary hypertension group	PAPm ≥25 mm Hg in 35·7%, PAPm ≥35 mm Hg in 3·9%, PAPm ≥40 mm Hg in 1·5%	5 year survival 63% when PAPm <25 mm Hg vs 37% when PAPm ≥25 mm Hg (p=0·016)

Hoeper MM et al. *Lancet Respir Med* 2016

HP asociada a EPOC: epidemiología

Prevalencia de la HP en la EPOC: revisión sistemática

- Meta-análisis a nivel global (4 continentes)
- 38 estudios considerados, 15 (39%) con CCD y 23 (61%) con ETT
- Pacientes estables en 20, exacerbación 3, estatus N/A en 15
- **Prevalencia global: 39%** → ETT 41%; CCD 37%
- Según alteración espirométrica:

GOLD	Prevalencia
Leve	25%
Moderado	34%
Severo	39%
Muy severo	61%

39% de 480m de pacientes con EPOC =

187m pacientes con **HP-EPOC**

Boers E et al. *JAMA Network Open* 2023

Zhang L et al. *Int J COPD* 2022

Table 1 Characteristics of Studies Reporting the Prevalence of COPD-Related PH

Study	Country	Enrolment Time	Total	Gender (M/F)	Mean Age	Sample Source	Sample Type	Diagnostic Methods for PH	Prevalence
Acharya et al 2018[46]	India	2012–2014	50	NA	61.14 ±10.33	NA	Stable	TTE	54.00%
Aksu et al 2013[47]	Turkey	2008–2009	89	77/12	60.6±8.5	NA	Stable	TTE	23.60%
Alkukhun et al 2014[48]	America	2004–2011	92	31/61	55.1	Lung transplants	NA	RHC	32.60%
Andersen et al 2012[15]	Danish	1991–2010	409	140/216	54.01	Lung transplants	Stable	RHC	48.66%
Blanco et al 2019[49]	Spain	NA	3105	1612/1493	59.5	Lung transplants	NA	RHC	54.00%
Buklioska et al 2019[50]	Skopje	2018–2018	60	52/8	NA	NA	NA	TTE	33.33%
Chaouat et al 2009[51]	France	NA	183	160/23	67.0–79.0	NA	Stable	TTE	21.90%
Chen et al 2015[52]	China	2013–2014	221	175/46	69±10	Inpatients		TTE	25.34%
Fayngersh et al 2011[53]	America	2002–2008	174	155/19	40–80	NA	Stable	TTE	37.36%
Freixa et al 2012[54]	Spain	2004–2006	342	318/24	67.9±8.6	Inpatients	AECOPD	TTE	19.00%
Gartman et al 2012[55]	America	2008–2010	142	84/58	59	Lung transplants	NA	RHC	63.38%
Gupta et al 2018[56]	India	2015–2016	109	72/27	58.04	NA	NA	TTE	62.40%
Halvani et al 2019[57]	Islam	NA	142	NA	67.5–70.8	Outpatients	Stable	TTE	63.38%
Hayes et al 2017[58]	America	2005–2013	86	31/55	60.86	Outpatients	Stable	TTE	63.00%
Hilde et al 2016[59]	Norway	NA	100	49/51	63±7	NA	Stable	RHC	26.00%
Jethani et al 2016[60]	India	NA	50	49/1	35–80	NA	NA	TTE	48.00%
Kwon et al 2010[61]	Korea	2009	108	82/26	71.79	NA	NA	TTE	53.70%
Malinovschi et al 2014[62]	Italy	2011–2012	276	186/90	67.76	Inpatients	Stable	RHC	47.80%
Matsuyama et al 2001[63]	Japan	NA	65	NA	65.64	Inpatients	NA	RHC	32.31%
Mohamed et al 2016[64]	Netherlands	2004–2014	65	33/32	59.34	Lung transplants	NA	RHC	58.46%
Mohamed et al 2019[65]	Egypt	2017–2018	228	NA	63.30±9.22	Outpatients	Stable	TTE	63.00%
Nakahara et al 2016[66]	Japan	2007–2013	503	NA	69.9±6.8	Inpatients	Stable	RHC	16.70%
Nakayama et al 2020[67]	Japan	2010–2012	105	57/48	68.14	NA	NA	TTE	60.00%
Nathan et al 2012[68]	America	2005–2018	6572	3252/3320	60.4±6.3	Lung transplants	NA	RHC	52.40%
Portillo et al 2015[69]	Spain	NA	139	134/5	63±8	NA	Stable	RHC	18.00%
Sertogullarindan et al 2012[70]	Turkey	2000–2010	600	336/264	67±10	Inpatients	Stable	TTE	54.17%
Seyhan et al 2013[71]	Turkey	2007–2009	270	207/63	61±7.3	NA	Stable	TTE	48.00%
Shabrawy et al 2017[72]	Egypt	2012–2014	252	163/89	58.46	NA	AECOPD	TTE	64.80%
Shin et al 2014[73]	America	1998–2012	148	118/30	63.39	NA	Stable	RHC	39.00%
Sims et al 2009[74]	America	1991–2003	362	NA	55.95	Lung transplants	NA	RHC	23.00%
Skjorten et al 2013[75]	Norway	2006	96	48/48	63.47	Outpatients	Stable	RHC	26.00%
Sridhara et al 2020[76]	India	NA	106	NA	NA	NA	NA	RHC	16.00%
Stolz et al 2008[77]	Switzerland	NA	123	NA	NA	Inpatients	AECOPD	TTE	22.80%
Sun et al 2019[78]	China	2016–2018	106	97/9	69.5±10.1	NA	Stable	TTE	22.60%
Takahashi et al 2018[79]	Japan	2006–2016	131	NA	NA	NA	NA	TTE	12.98%
Xiong et al 2018[80]	China	2015–2017	97	49/48	67.5±10.5	Lung transplants	Stable	TTE	23.71%
Xiong et al 2020[81]	China	NA	513	432/81	68.02	Outpatients	Stable	TTE	29.24%
Yazici et al 2019[82]	Turkey	2015–2018	126	119/7	66.73±9.76	Outpatients	NA	TTE	26.19%

HP asociada a EPOC vs HAP: morbilidad

- Hombres
- Mayores
- Peor CF y tolerancia al esfuerzo
- A pesar de mejor hemodinámica
- Peor DL_{CO} e intercambio de gases

Si la HP es **grave:**

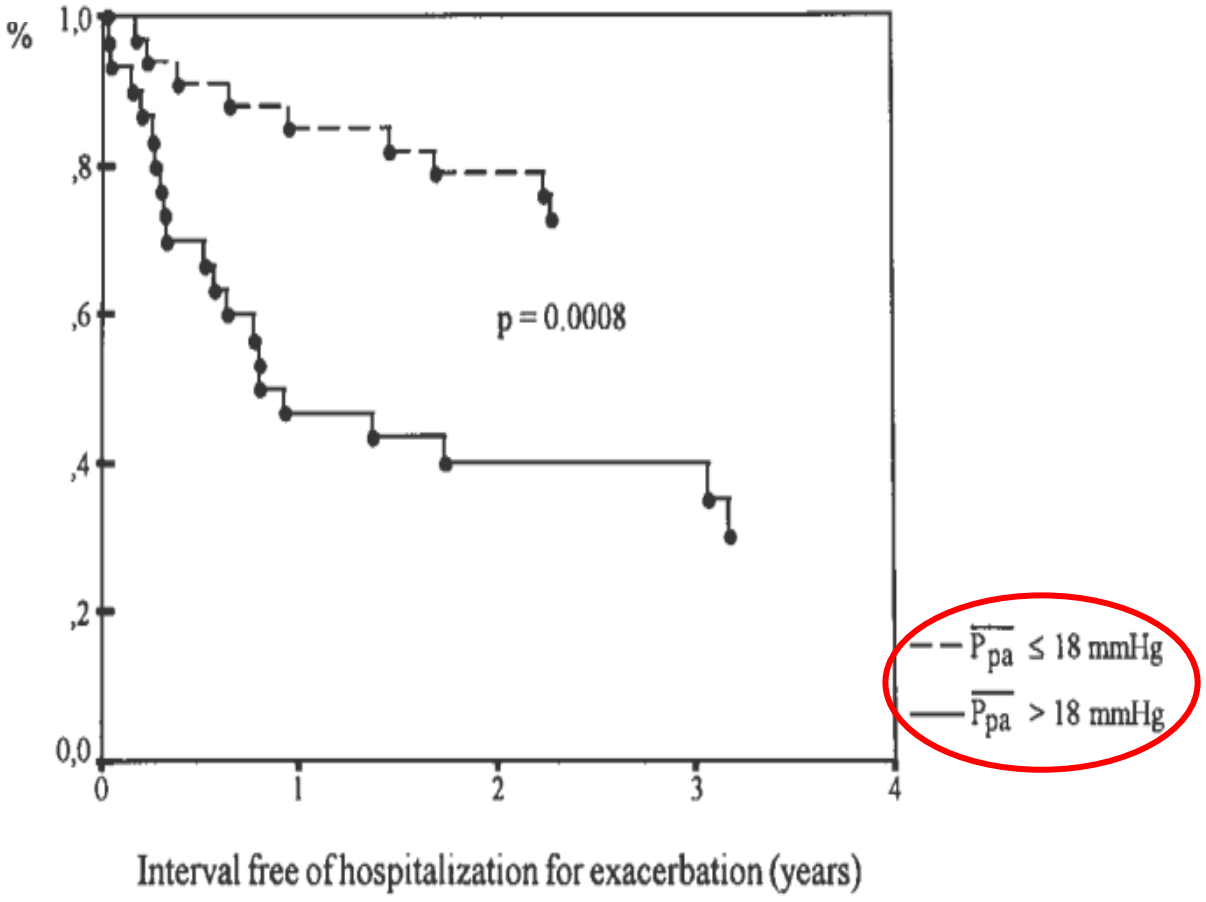
- >>peor CF y tolerancia al esfuerzo
- Similar FEV_1 y PaO_2

TABLE 1] Demographic and Baseline Characteristics of the Patients in the Study

Characteristic	IPAH (n = 489)	COPD (n = 375)	*P* Value	PH in COPD		*P* Value
				Moderate (n = 68)	Severe (n = 307)	
Female sex	308 (63)	153 (41)	< .001	34 (50)	119 (39)	.102
Age, y	61.7 ± 17.9	68.4 ± 9.2	< .001	68.5 ± 8.4	68.4 ± 9.3	.96
6MWD, m	326 ± 133	247 ± 110	< .001	282 ± 111	239 ± 108	.008
BMI, kg/m^2	27.1 ± 5.9	26.2 ± 6.1	.027	25.8 ± 5.6	26.2 ± 6.2	.62
WHO FC	…	…	< .001	…	…	.002
I	1 (0.2)	0	…	0	0	…
II	86 (18)	10 (3)	…	3 (4)	7 (2)	…
III	331 (68)	260 (69)	…	57 (84)	203 (66)	…
IV	43 (9)	87 (23)	…	5 (7)	82 (27)	…
Unknown	28 (6)	18 (5)	…	3 (4)	15 (5)	…
Lung function tests						
TLC, % predicted	98 ± 16	107 ± 24	< .001	108 ± 25	106 ± 24	.66
FVC, % predicted	93 ± 16	67 ± 21	< .001	69 ± 21	67 ± 21	.64
FEV_1, % predicted	90 ± 15	45 ± 14	< .001	46 ± 14	45 ± 14	.60
D_{LCO}, % predicted	55 ± 22	30 ± 15	< .001	31 ± 15	29 ± 15	.41
Arterial blood gases (room air values only)						
Pa_{O_2}, mm Hg	70 ± 26	55 ± 10	< .001	55 ± 9	54 ± 10	.65
Pa_{CO_2}, mm Hg	33 ± 6	41 ± 9	< .001	42 ± 8	41 ± 9	.36
Right heart catheter						
RAP, mm Hg	7.2 ± 4.3	7.7 ± 4.6	.13	5.3 ± 3.6	8.3 ± 4.6	< .001
mPAP, mm Hg	46 ± 13	40 ± 10	< .001	30 ± 3	43 ± 10	< .001
PAWP, mm Hg	8.7 ± 3.4	9.4 ± 3.3	.001	8.4 ± 3.9	9.7 ± 3.2	.018
PVR, Wood units	10.5 ± 5.4	7.7 ± 3.2	< .001	5.1 ± 2.6	8.3 ± 3.0	< .001
Cardiac index, L/min/m^2	2.2 ± 0.6	2.3 ± 0.7	.001	2.7 ± 0.5	2.3 ± 0.7	< .001
SvO_2, %	63 ± 9	64 ± 8	.036	68 ± 6	63 ± 9	< .001
Laboratory results						
BNP, pg/mL	299 (84-578)	111 (39-311)	.004	60 (26-178)	120 (44-489)	.023
NT-proBNP, pg/mL	1,263 (455-3,187)	1,157 (378-2,830)	.31	487 (158-1,235)	1,395 (454-3,043)	< .001

Vizza C et al., *Chest 2021*

HP asociada a EPOC: morbilidad



↑ incidencia de exacerbaciones incluso en pacientes con PAPm a límites superiores de normalidad

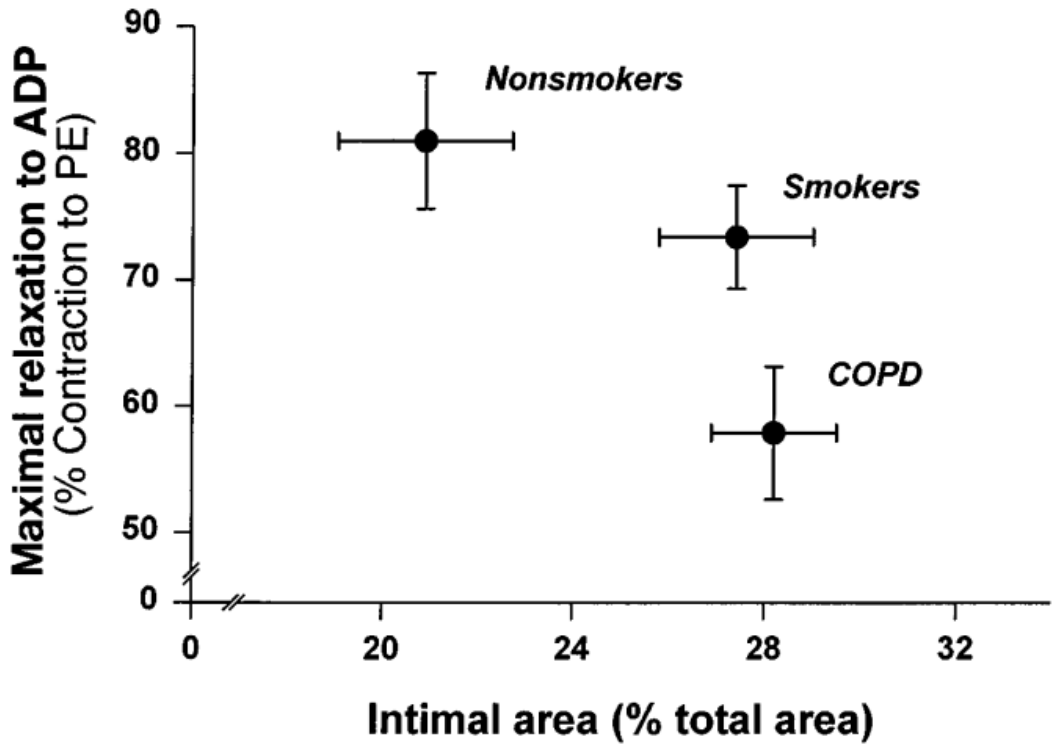
Hay un efecto de la vasculopatía pulmonar sobre la morbilidad en EPOC antes del diagnóstico de HP?

Kessler R et al., *Am J Respir Crit Care Med* 1999

HP asociada a EPOC: fisiopatología

Función endotelial de arterias pulmonares

- Significativamente alterada respecto a sujetos sanos en:
  - Pacientes con EPOC
  - Sujetos fumadores
- Asociada a la hipertrofia de la capa intima de las arterias



Peinado VI et al. *Am J Physiol* 1998

HP asociada a EPOC: fenotipos

Muscularización de arteriolas y pérdida de lecho capilar en la **HP grave** vs leve-moderada

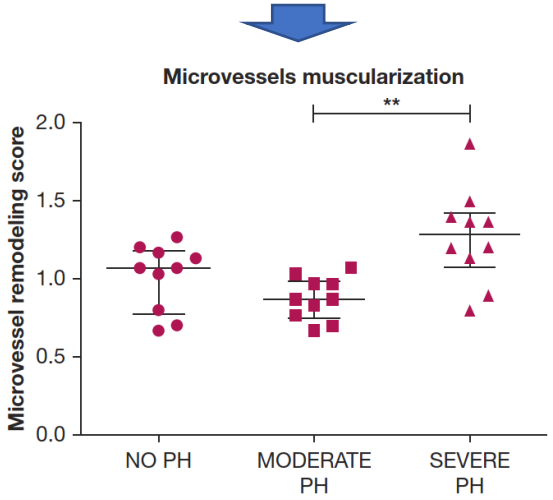


Figure 5 – *Comparison of microvessel remodeling score between the three groups of patients. Comparisons between the three groups wer made by a Kruskal-Wallis test and Dunn posttest. **P < .01. See Figure 4 legend for expansion of abbreviation.*

HP grave:
PAPm ≥35 mmHg
or
IC <2.0 WU

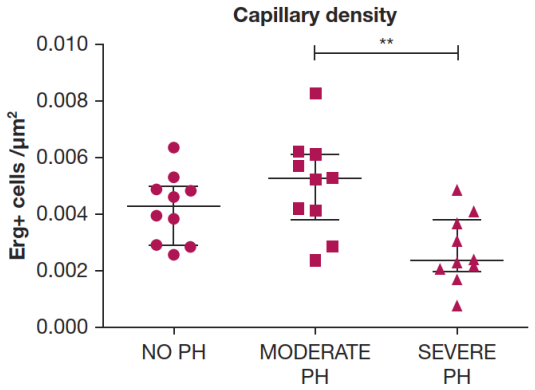


Figure 6 – *Comparison of the histologic parameter evaluating the density of the capillary network between the three groups of patients. Erg+/Surface parenchyma represents the ratio between the number of endothelial cell nuclei (Erg-labeled) and the corresponding pulmonary parenchyma surface (ie, the density of pulmonary capillaries). Comparisons between the three groups were made by a Kruskal-Wallis test and Dunn posttest. **P < .01. See Figure 4 legend for expansion of abbreviation.*

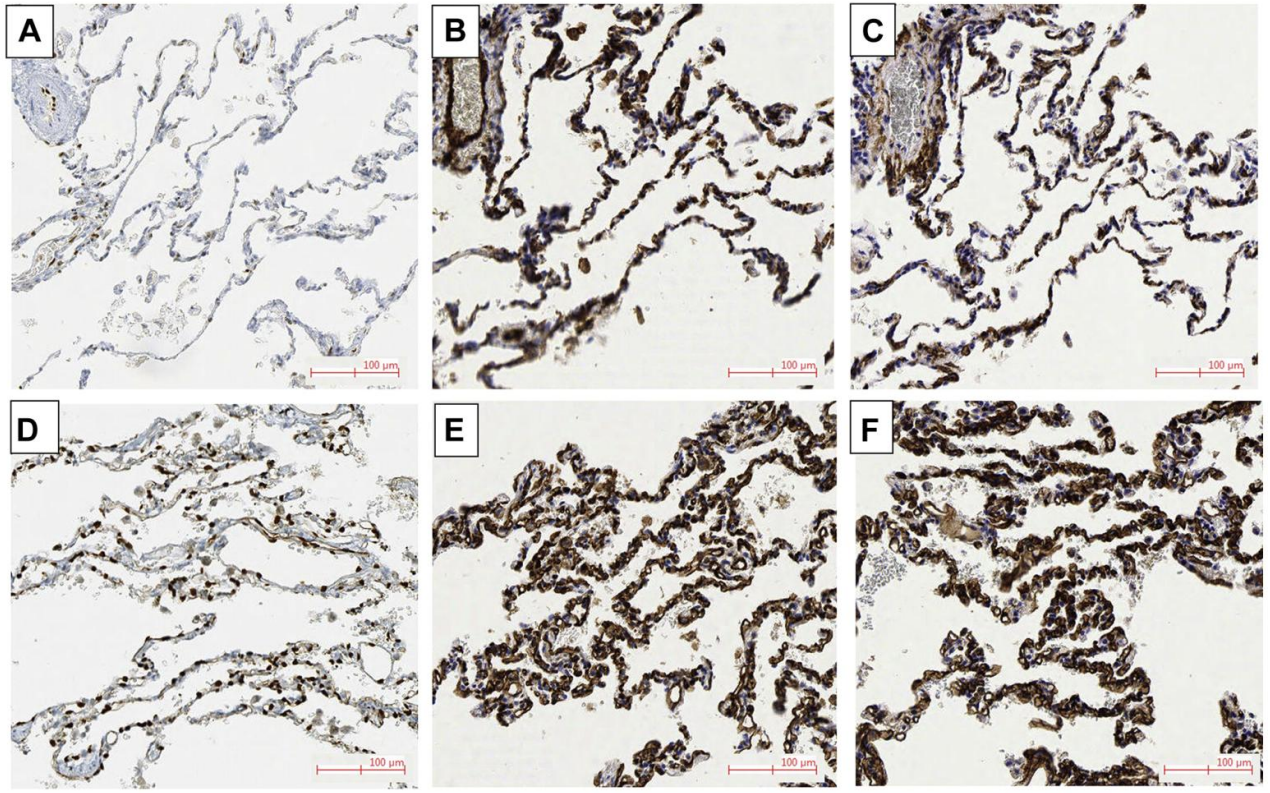
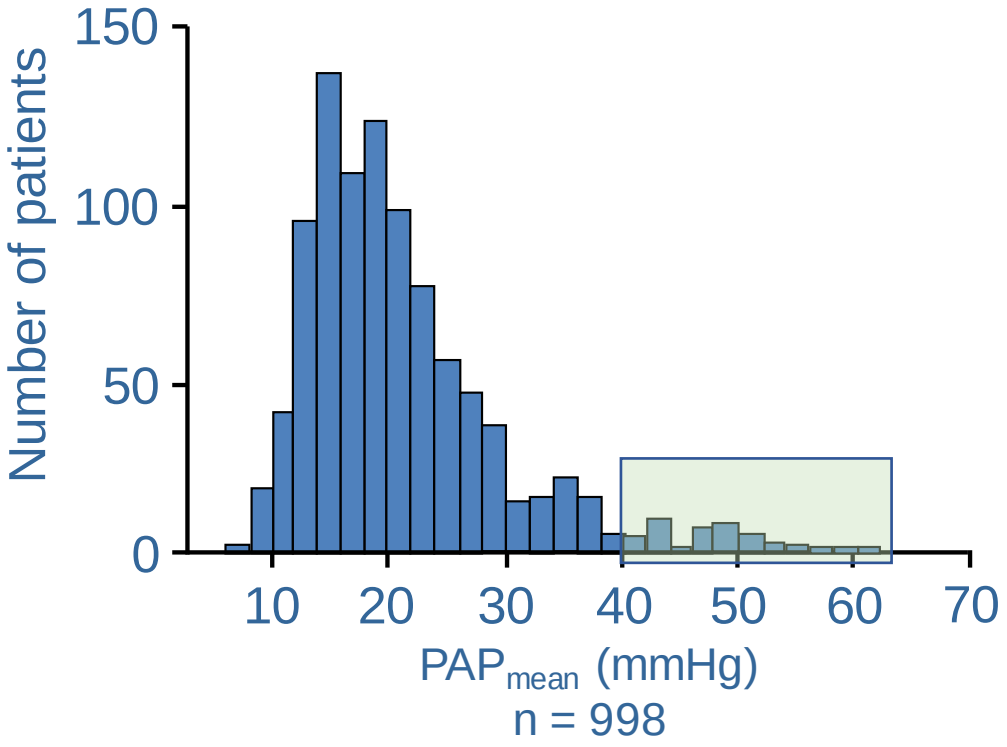


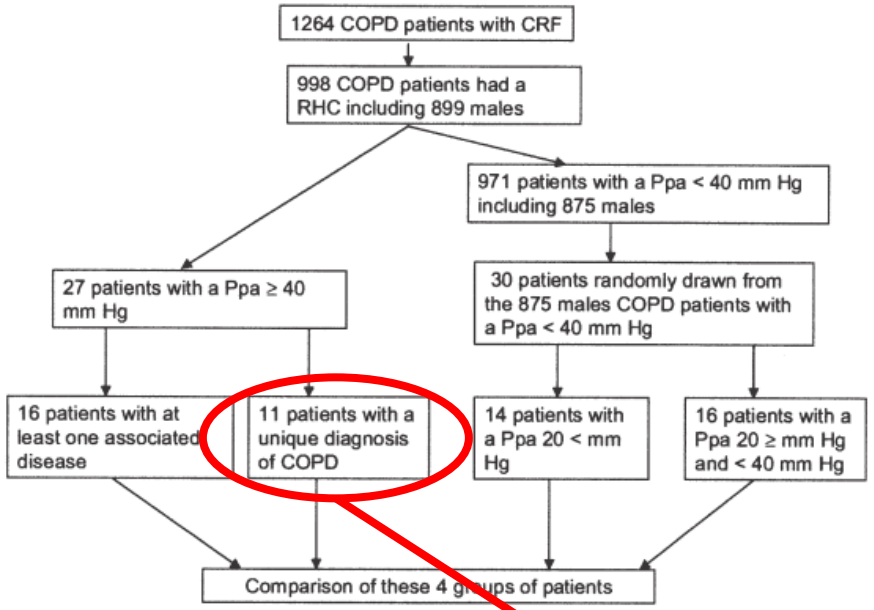
Figure 3 – *A-F, Comparison of pulmonary capillary density in two patients by immunohistochemistry. One patient with low capillary density (top row): rare nuclei staining with anti-Erg (A), and thin and irregular cytoplasmic staining with anti-CD31 (B) and anti-CD34 (C) antibodies. Another patient with high capillary density (bottom row): numerous nuclei staining with anti-Erg (D), and dense and uninterrupted cytoplasmic staining with anti-CD31 (E) and anti-CD34 (F) antibodies. Magnification ×200.*

Bunel V et al., *Chest* 2019

HP asociada a EPOC: fenotipos

HP-EPOC grave puede presentarse con un fenotipo distinto: fenotipo vascular pulmonar





Prevalence, 1.1%

Specific features

FEV_1	↑
PaO_2	↓↓
$PaCO_2$	↓
DL_{CO}	↓↓

Chaouat A et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2005

HP asociada a EPOC: fenotipos

Si la HP es **grave:**

- peor tolerancia al esfuerzo
- Mejor FEV_1 y peor PaO_2 = >% de individuos con "fenotipo vascular"?
- Más tabaquismo y peor perfil de comorbilidades

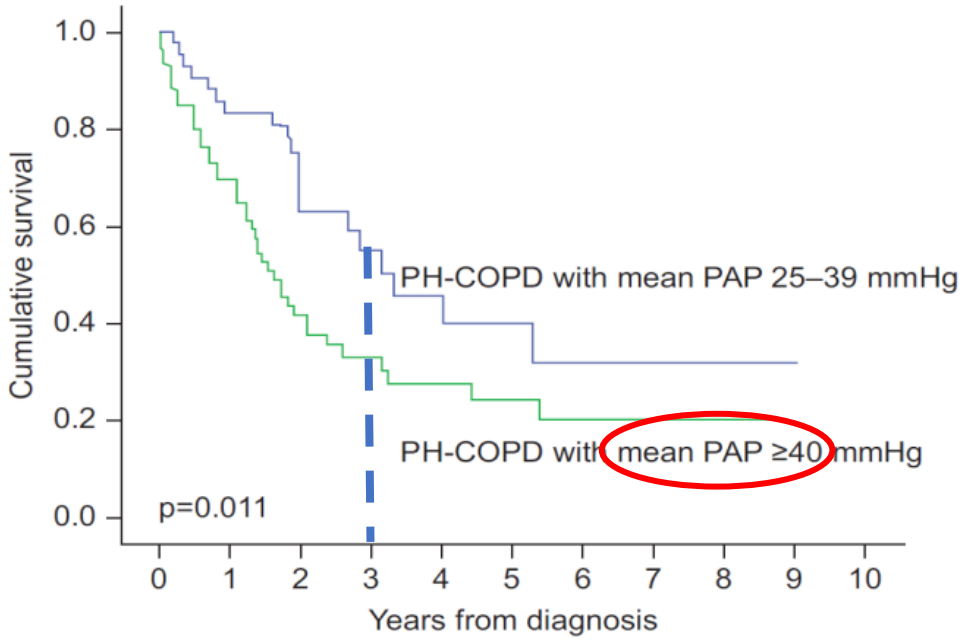
Table 2. Characteristic of the COPD cohort, stratified according to hemodynamic severity

	All patients (n = 147)	NoPH (n = 22)	BLPH (n = 16)	MPH (n = 45)	SPH (n = 64)
Age, years	63 (57–70)	62 (55–65)	62 (57–72)	60 (55–66)	68 (60–74)†
Male gender, n (%)	106 (72)	12 (55)	10 (63)	34 (76)	50 (78)
Body mass index, kg/m^2	25 (22–28)	21 (21–25)	24 (22–25)	26 (22–29)	25 (22–29)*
Smoking status					
Current smokers, n (%)	12 (10)	0 (0)	0 (0)	8 (18)	4 (6)
Ex-smokers, n (%)	98 (83)	15 (68)	14 (88)	24 (53)	45 (70)
Pack-years smoking	40 (30–70)	35 (29–40)	27 (13–35)	60 (40–80)#	80 (65–105)*,#
FEV_1, % pred	34 (22–63)	25 (20–37)	32 (22–36)	29 (19–40)	62 (39–74)*,#,†
FVC, % pred	69 (50–86)	60 (45–72)	69 (54–82)	55 (46–78)	82 (60–91)*,†
FEV_1/FVC, %	44 (33–59)	35 (31–47)	32 (27–44)	38 (31–50)	59 (50–62)*,#,†
TLC, % pred	106 (91–119)	100 (83–116)	112 (97–128)	116 (93–137)	100 (89–109)†
DL_{CO}, % pred	26 (17–39)	24 (15–30)	22 (10–41)	30 (22–45)	25 (16–29)
PaO_2, mm Hg	61 (51–72)	70 (64–77)	70 (60–77)	65 (57–76)	51 (46–61)*,#,†
6MWD, meters	279 (206–374)	240 (168–359)	337 (240–377)	334 (240–410)	276 (177–357)
sPAP, mm Hg	46 (35–68)	30 (26–32)	33 (31–35)	40 (37–47)*,#	71 (61–81)*,#,†
dPAP, mm Hg	21 (16–28)	15 (12–15)	15 (12–16)	19 (17–21)*,#	29 (25–34)*,#,†
mPAP, mm Hg	32 (24–42)	21 (18–22)	23 (22–24)	28 (26–32)*,#	43 (38–52)*,#,†
Cardiac output, L/min	4.40 (3.60–5.10)	5.15 (4.50–5.85)	4.05 (3.83–4.58)*	4.50 (4.00–5.25)	3.85 (3.03–4.60)*,†
CI, L/min/m	2.50 (2.00–3.00)	3.05 (2.80–3.55)	2.30 (2.15–2.68)*	2.60 (2.30–3.00)	2.15 (1.70–2.70)*,†
PAWP, mm Hg	10 (8–11)	10 (9–11)	9 (7–11)	9 (7–12)	10 (7–12)
PVR, dyn·s·cm^{-2}	4.9 (3.4–8.0)	1.8 (1.5–2.3)	3.4 (3.0–3.7)	4.3 (3.6–5.0)*	8.3 (6.3–11.6)*,#,†
RAP, mm Hg	6 (4–9)	5 (5–7)	5 (4–6)	6 (3–8)	7 (5–11)
LVEF, %	60 (60–65)	61 (60–65)	60 (53–60)	60 (53–61)	60 (60-60)
Dyslipidemia, n (%)	18 (19)	2 (9)	0 (0)	3 (7)	13 (20)
Diabetes mellitus, n (%)	20 (21)	1 (5)	0 (0)	3 (7)	16 (25)*,#,†
Coronary artery disease, n (%)	20 (21)	1 (6)	2 (20)	3 (10)	14 (32)*,#,†
Pulmonary vasodilators, n (%)	38 (26)	0 (0)	0 (0)	2 (4)	36 (56)*,#,†

Piccari L et al, Respiration 2022

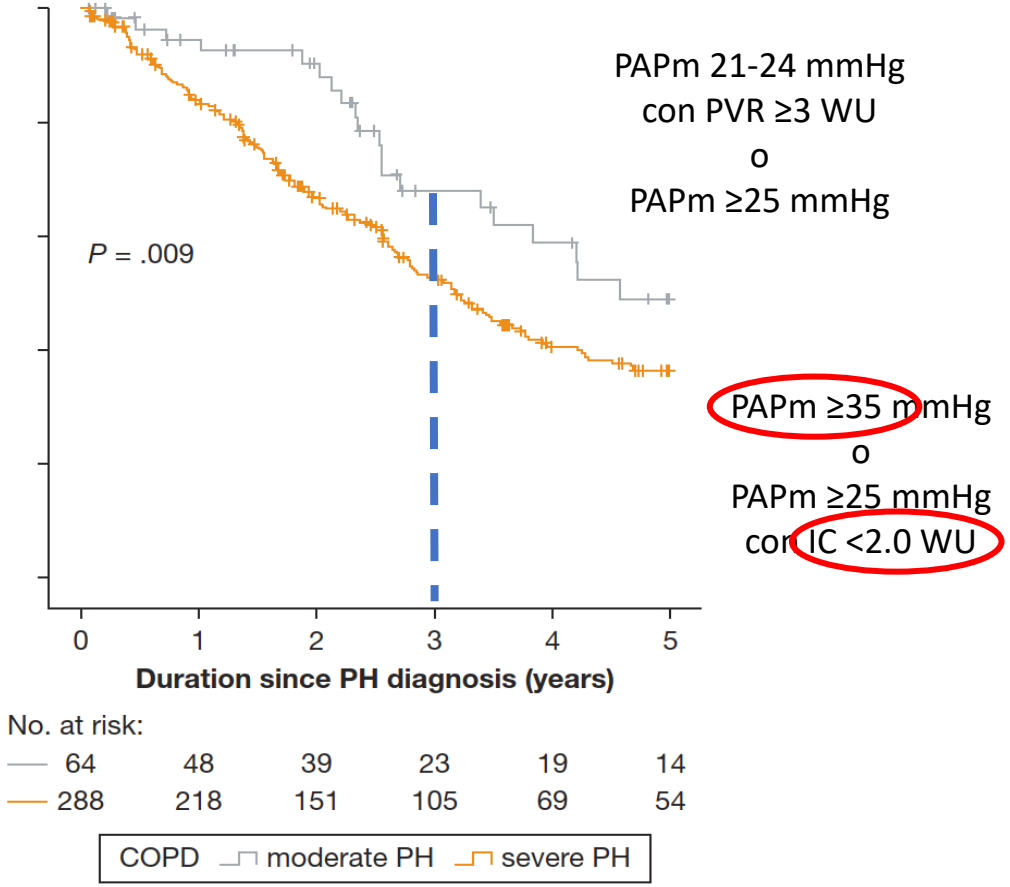
HP asociada a EPOC: fenotipos

Diferencia importante en supervivencia si HP-EPOC es grave



HP moderada-EPOC: **55%**

HP grave-EPOC: **33%**



PAPm 21-24 mmHg
con PVR ≥3 WU
o
PAPm ≥25 mmHg

PAPm ≥35 mmHg
o
PAPm ≥25 mmHg
con IC <2.0 WU

HP moderada: **68%**

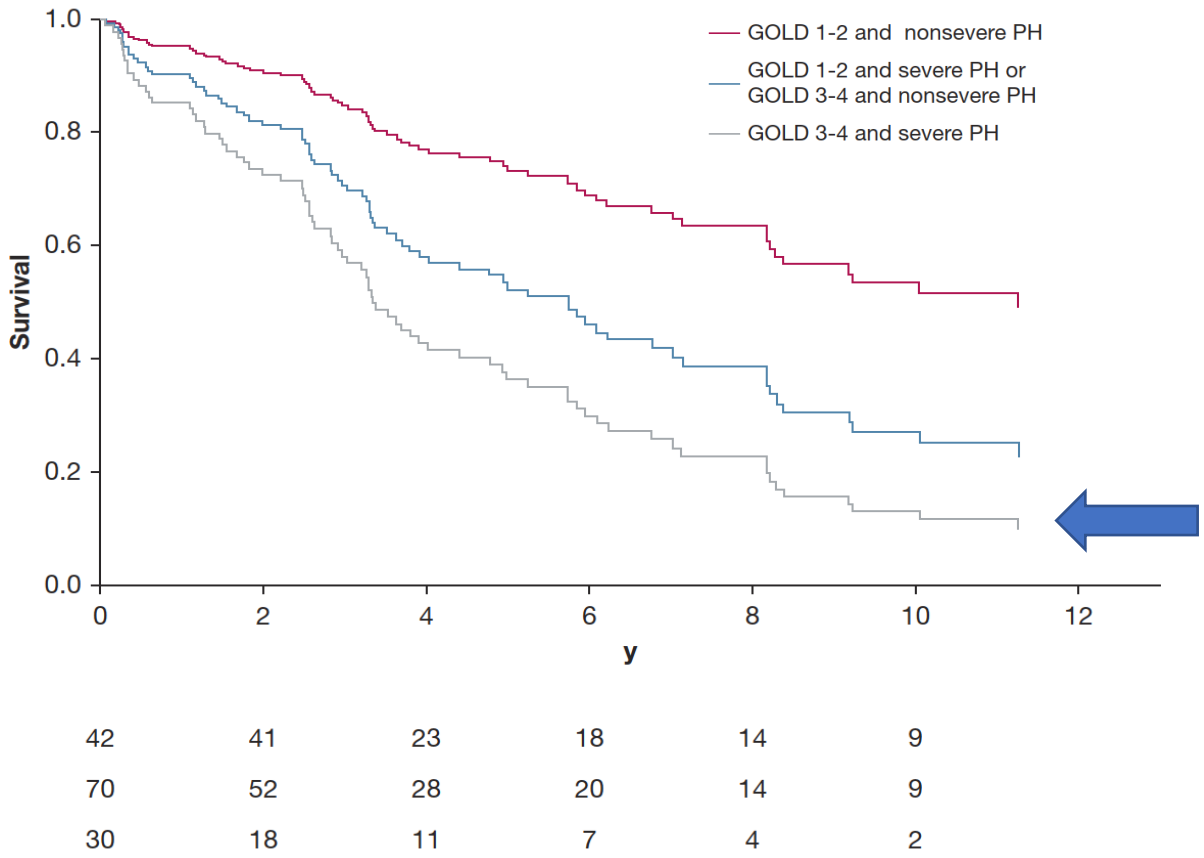
HP grave: **58%**

Hurdman J et al. *Eur Respir J* 2013

Vizza C et al., *Chest 2021*

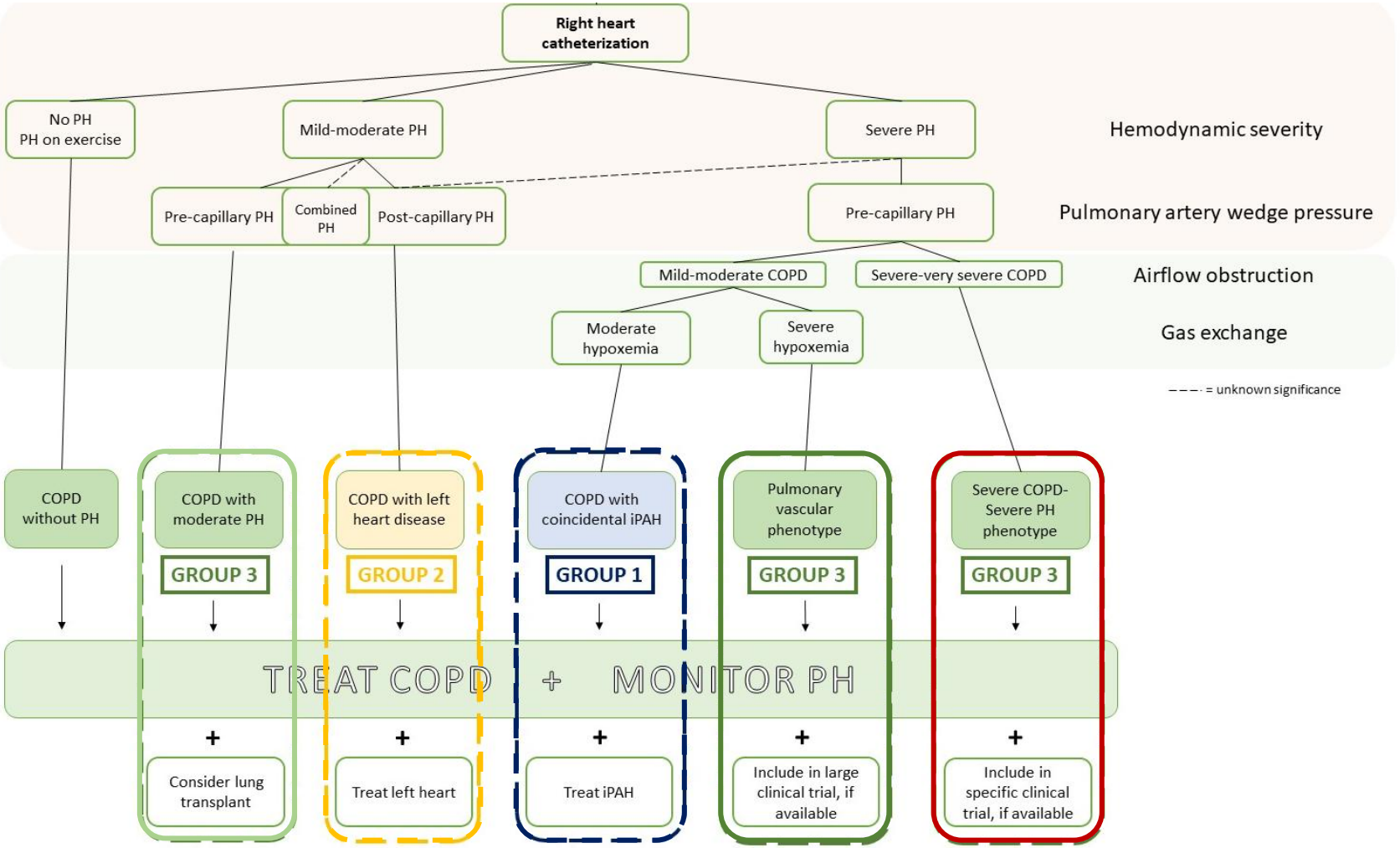
HP asociada a EPOC: pronóstico

El fenotipo **EPOC grave-HP grave** (PAPm ≥35 mmHg o IC <2 L/min/m_2) es el que tiene peor supervivencia de todas las combinaciones de gravedad espirométrico-hemodinámica



Kovacs G et al. *Chest* 2022

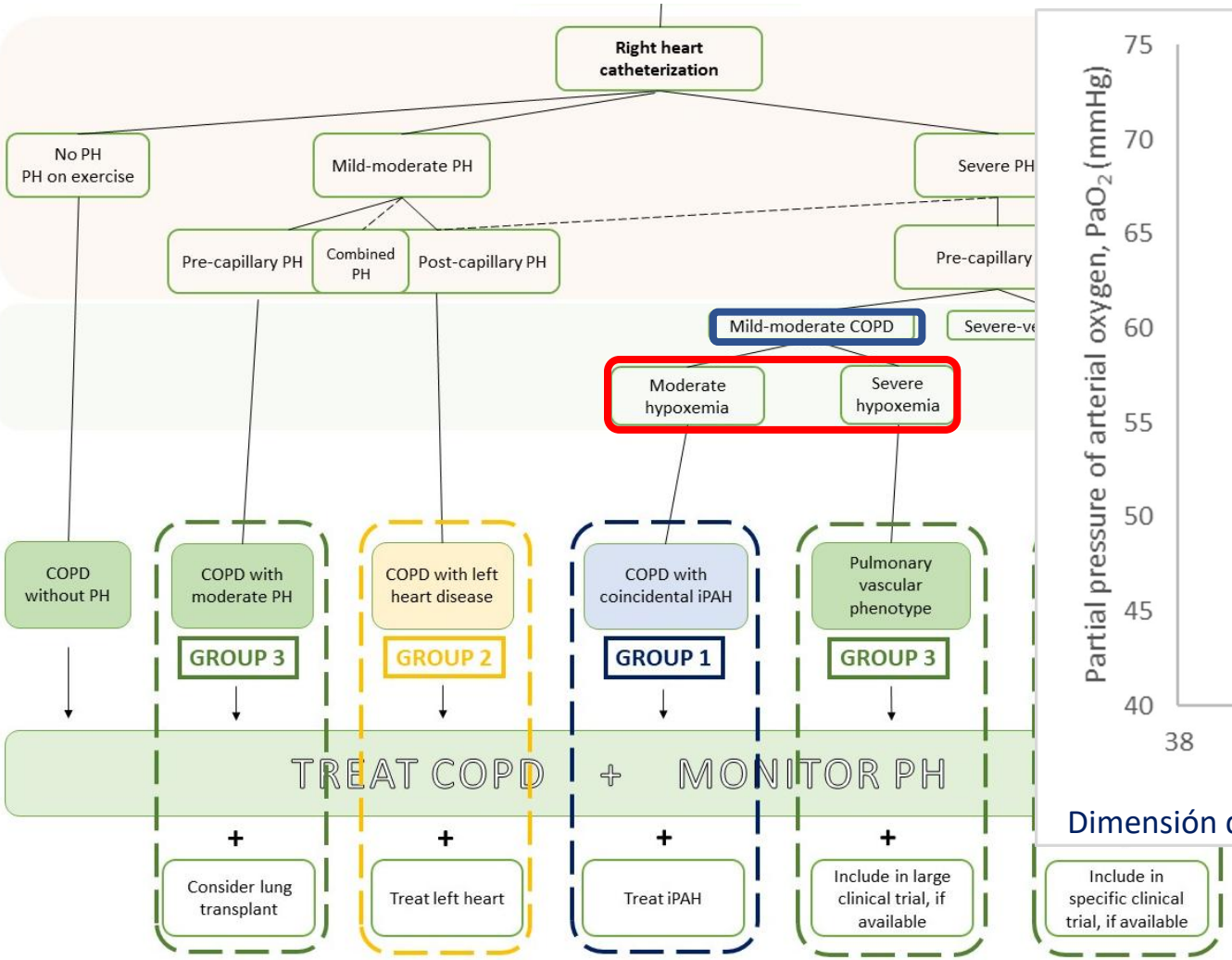
HP asociada a EPOC: fenotipos

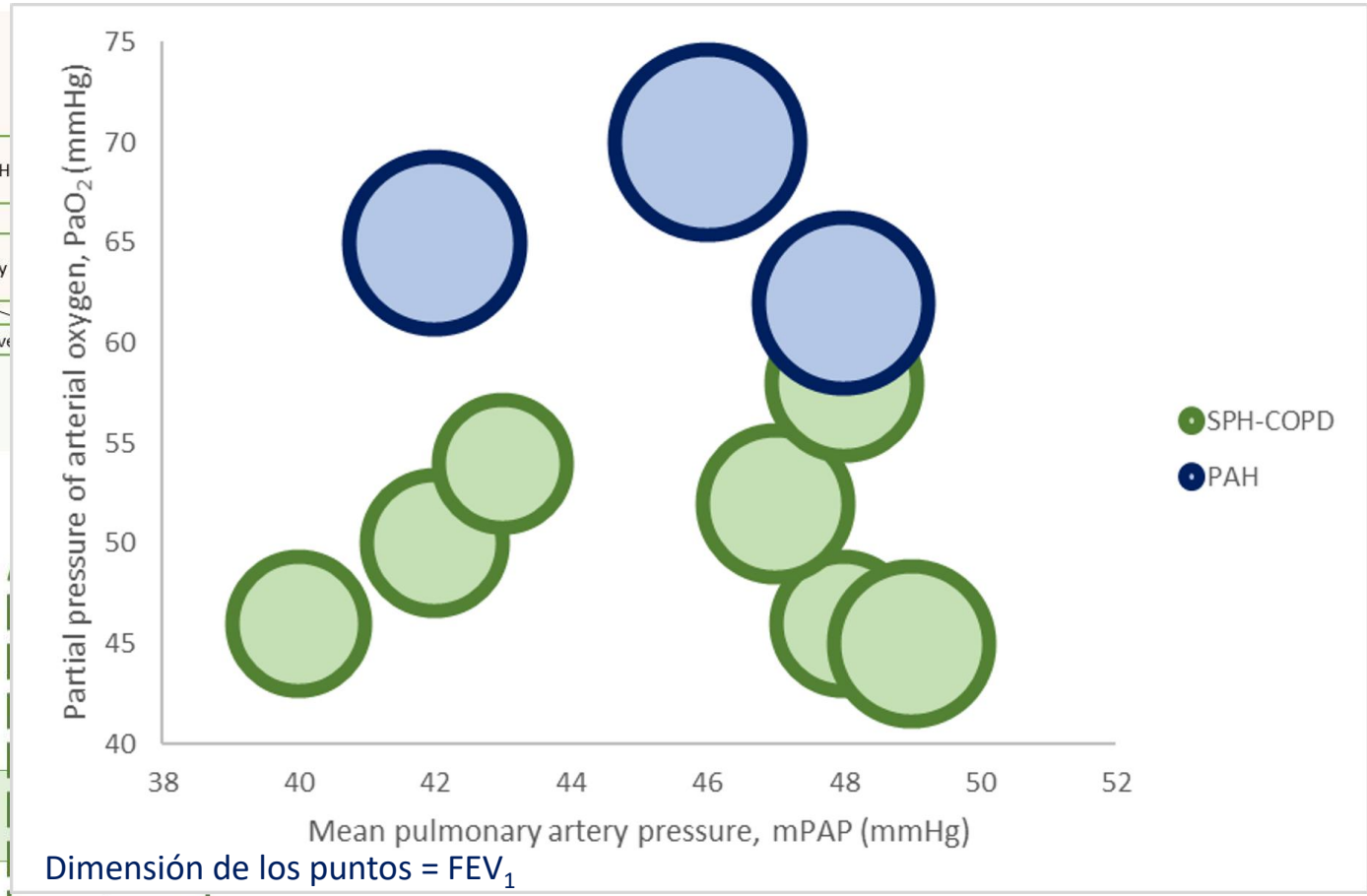


1. HP leve-moderada + cualquier FEV_1
2. Fenotipo vascular pulmonar: HP grave + FEV_1 >60%ref.
3. Fenotipo EPOC grave-HP grave: HP grave + FEV_1 <50%ref.
4. cualquier FEV_1 + HP post-capilar
5. EPOC como comorbilidad de una HAP

García AR et al, *Curr Opin Pulm Med 2022*

HP asociada a EPOC: fenotipos



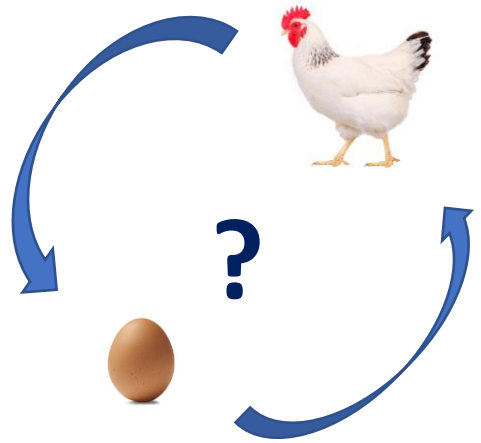


Dimensión de los puntos = FEV_1

García AR et al, *Curr Opin Pulm Med 2022*

HP asociada a EPOC: fenotipos

EPOC con HP grave: muy grave hipoxemia

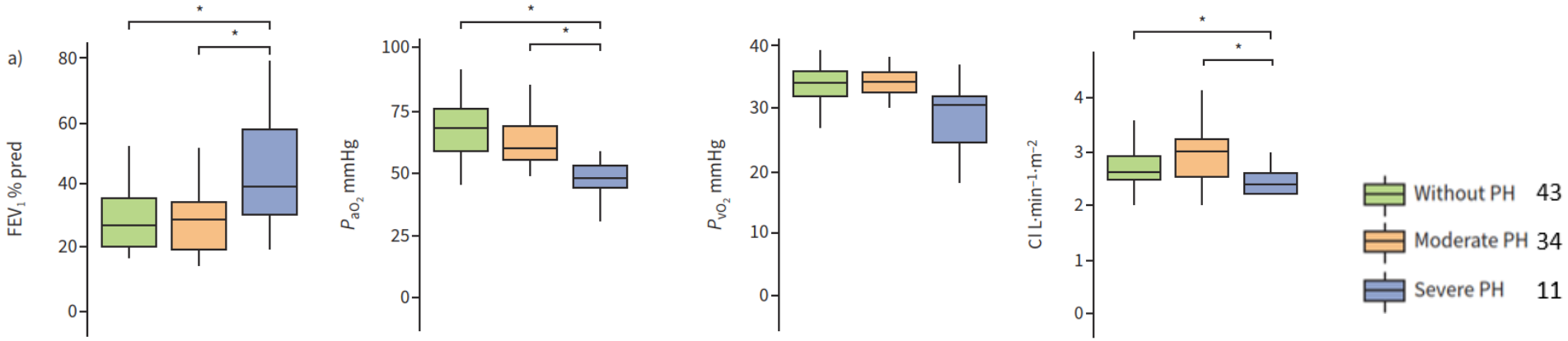


- Hipoxemia grave → vasoconstricción hipóxica → HP grave?
- HP grave →reducción del gasto cardíaco → hipoxemia grave?

88 EPOC con CCD + TGIM: no HP, HP leve-moderada, HP grave

Datos hemodinámicos

Relaciones V_A/Q

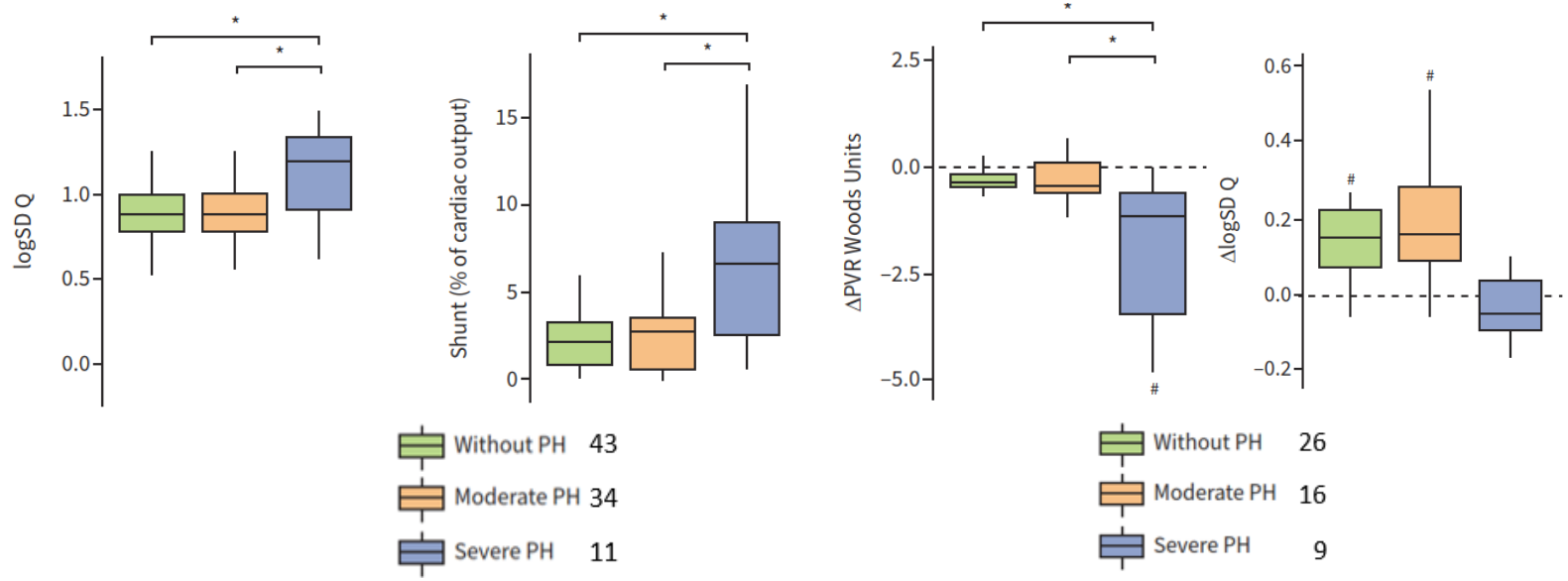


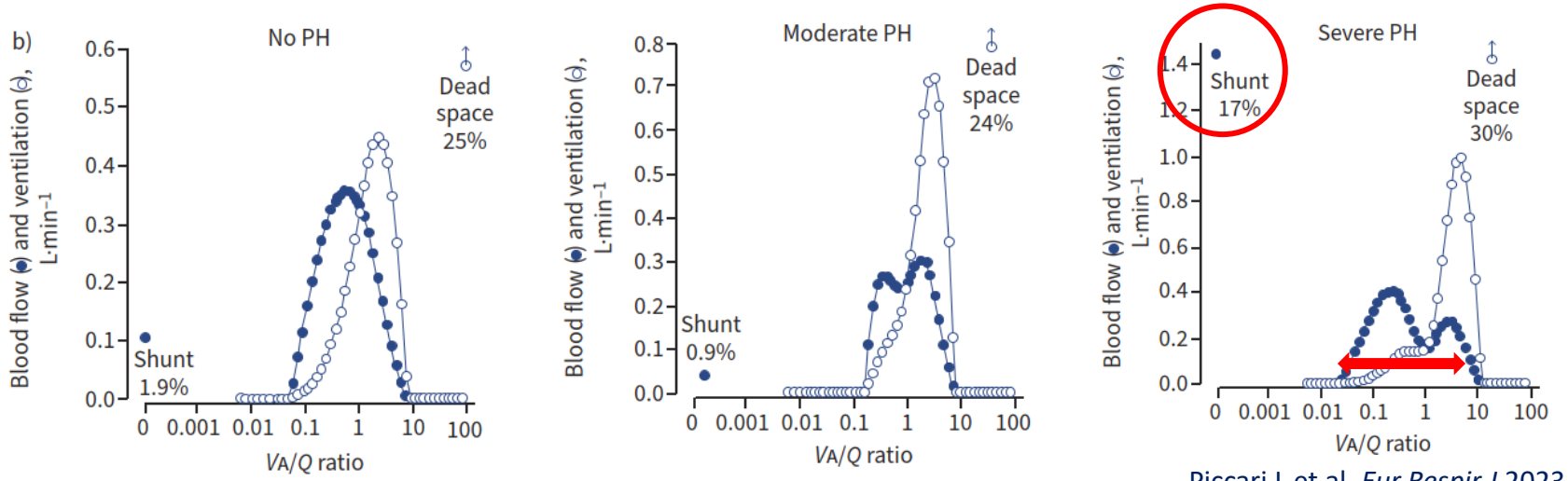
- Mejor FEV_1
- Peor PaO_2 y PvO_2
- Peor IC

Piccari L et al, *Eur Respir J* 2023

HP asociada a EPOC: fenotipos

- ↑ desequilibrio V_A/Q
- ↑ Shunt
- Vasodilatación sin aumento del desequilibrio → V_A/Q (perdida de vasoreactividad?)

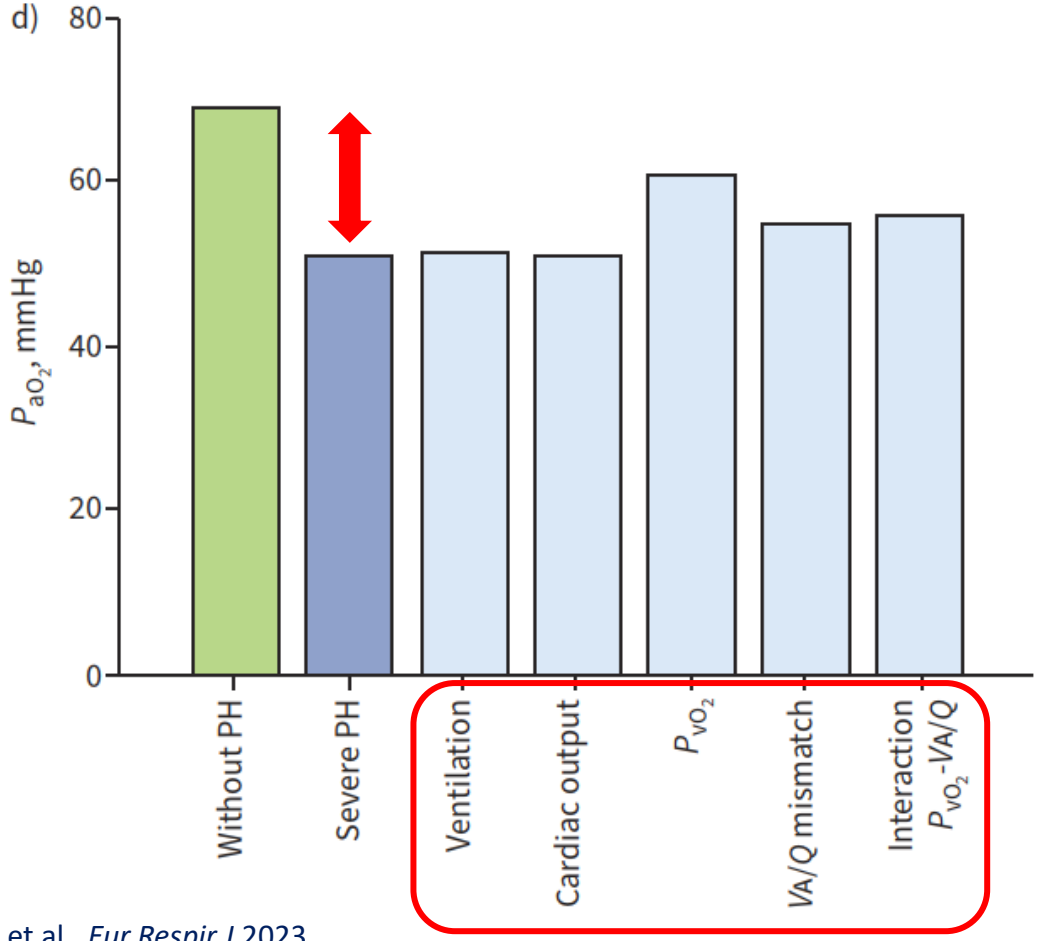


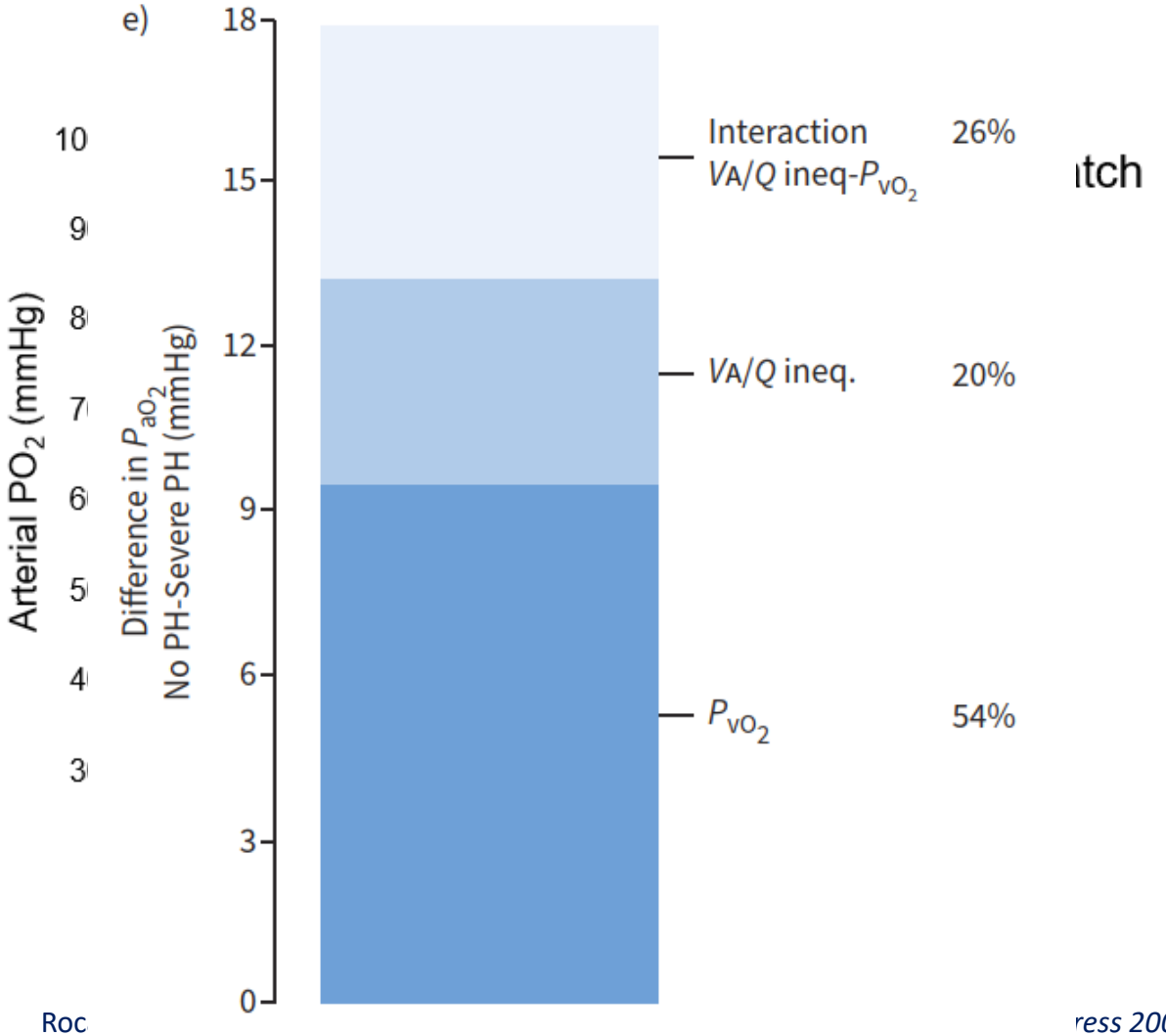


Piccari L et al, *Eur Respir J* 2023

HP asociada a EPOC: fenotipos

Determinantes de la hipoxemia





Piccari L et al., *Eur Respir J* 2023

Roc

ress 2000

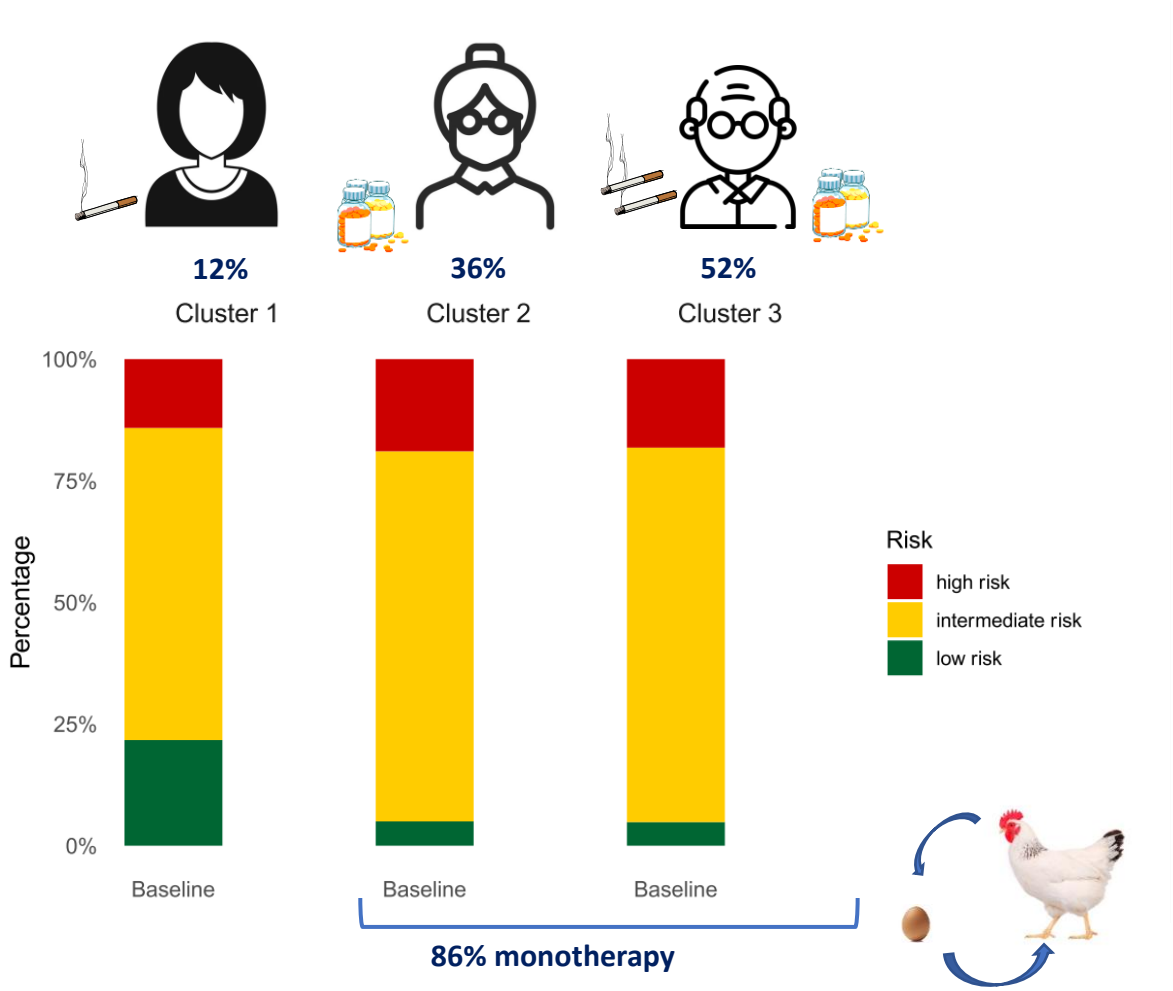
Hospital del Mar Barcelona

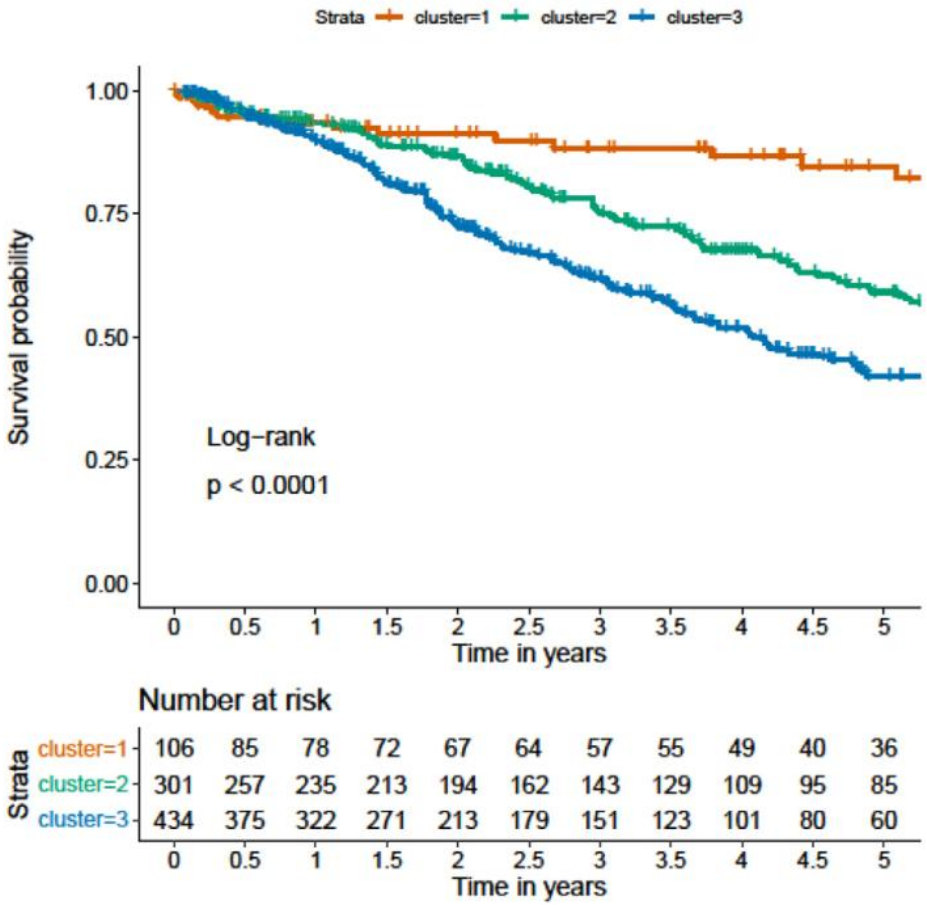
Índice

1. Orientación básica e hipertensión pulmonar de Grupo 3
2. Hipertensión pulmonar asociada a la EPID
3. Hipertensión pulmonar asociada a la EPOC
4. HAP de Grupo 1 vs HP de Grupo 3
5. Hipertensión pulmonar asociada a síndrome de hipoventilación
6. Relevancia de los registros y el Registro REHAR
7. Conclusiones

REHAR

HAPi con comorbilidad pulmonar





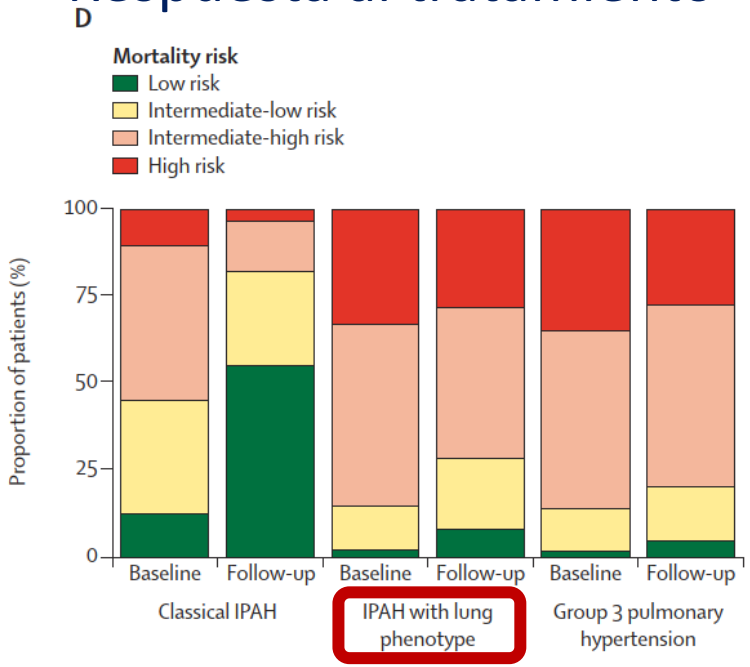
Hoeper MM et al, *J Heart Lung Transpl* 2020

HAPi con comorbilidad pulmonar

HAPi + “fenotipo pulmonar”:

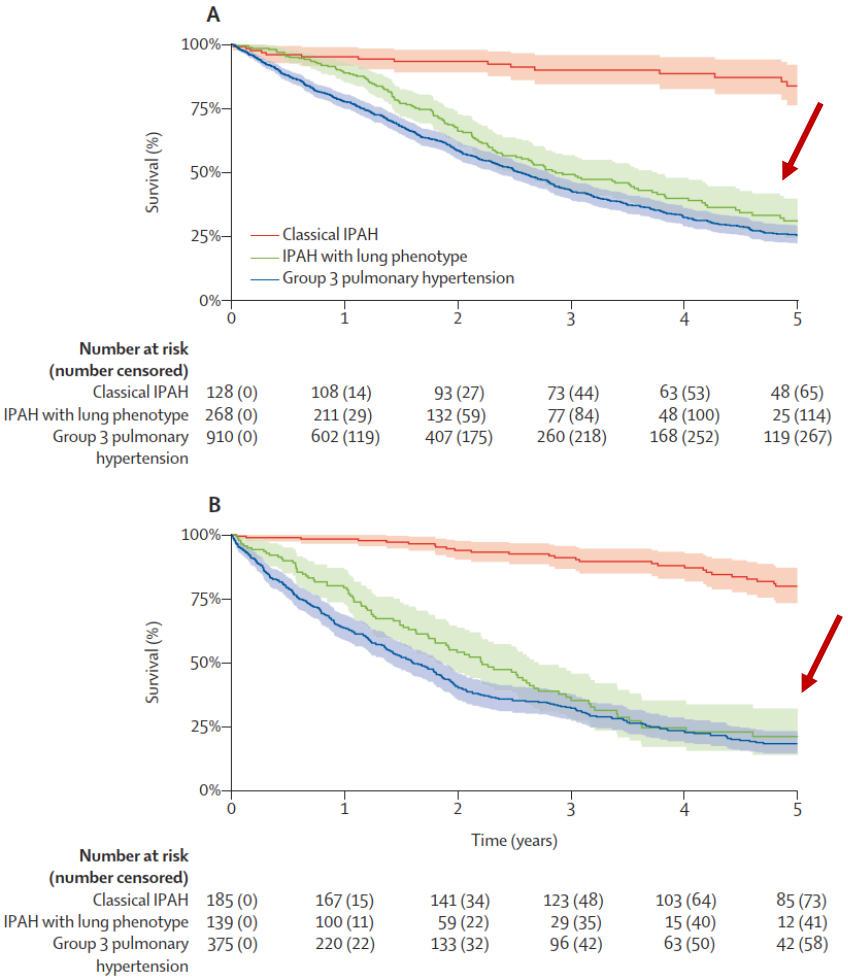
- Fumadores
- DL_{CO} < 45%
- No diagnóstico pulmonar

Respuesta al tratamiento



COMPERA n = 1306; ASPIRE n =699

Supervivencia



Imagen

- TAC no disponible en COMPERA
- En ASPIRE, disponible para 86/139 (62%) pacientes con “fenotipo pulmonar”
- 66/86 (77%) con evidencia de neumopatía (EPOC o EPID)

Hoeper MM et al, *Lancet Resp Med* 2022

HAPi con comorbilidad pulmonar

REHAR

Evaluación en ciego de neumopatía en TAC tórax:

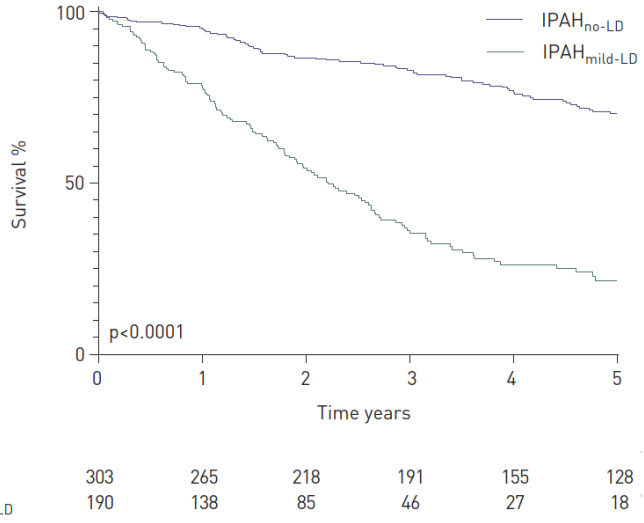
- No/Muy leve/Leve/Moderada/Grave

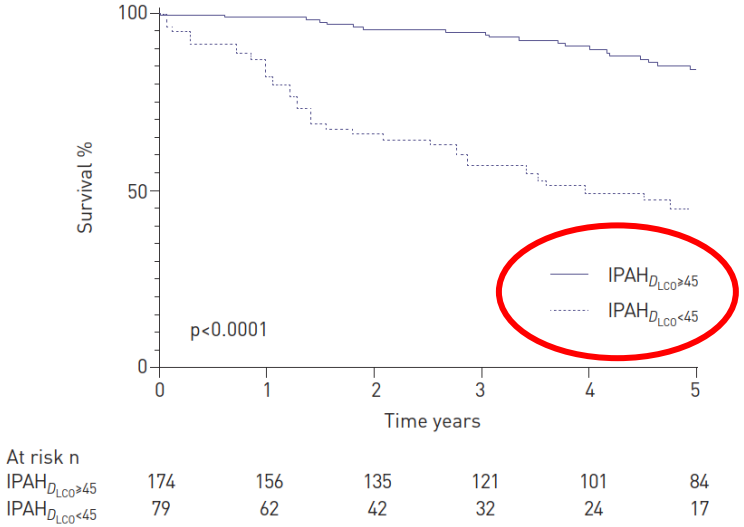
FEV_1 ≥60% o FVC ≥70% +

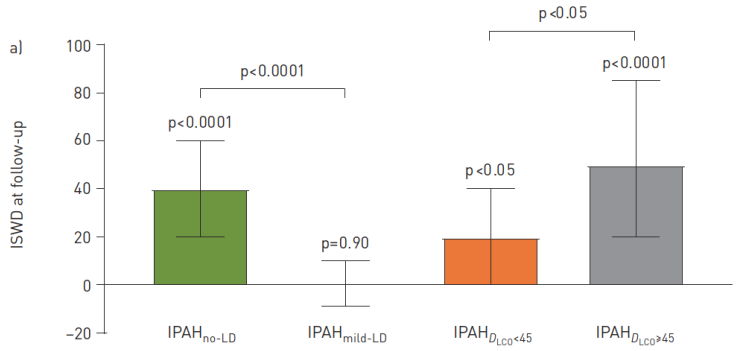
- No neumopatía en TAC → **iPAH-no lung disease** ⌈ DL_{CO} <45% / DL_{CO} ≥45%
- Muy leve/Leve neumopatía → **iPAH-mild lung disease**

TABLE 1 Baseline demographics and maximal treatment data **n = 493**

	$IPAH_{no-LD}$	$IPAH_{mild-LD}$	p-value
Subjects n	303	190	
Female	73	47	<0.0001
Age years	53±17	70±10	<0.0001
WHO FC I/II/III/IV	0/21/60/19	0/9/56/35	
BMI kg·m^{-2}	29±6	28±6	0.15
mRAP mmHg	11±6	11±5	0.39
mPAP mmHg	55±13	50±9	<0.0001
PAWP mmHg	10±3	11±3	0.10
PVR WU	11.9±5.8	11.1±4.5	0.10
S_{vO_2} %	62±9	59±9	0.02
Cardiac output L·min^{-1}	4.3±1.6	4.0±1.4	0.04
Cardiac index L·min^{-1}·m^{-2}	2.3±0.8	2.2±0.7	0.07
FEV_1 % pred	89±15	89±17	0.64
FVC % pred	100±17	103±18	<0.05
FEV_1/FVC	75±9	68±8	<0.0001
D_{LCO} % pred	56±20	30±13	<0.0001
ISWD m	210 (80, 360)	80 (40, 180)	<0.0001
Current smokers	40	82	<0.0001
Smoking history pack-years	25±17	32±18	0.03







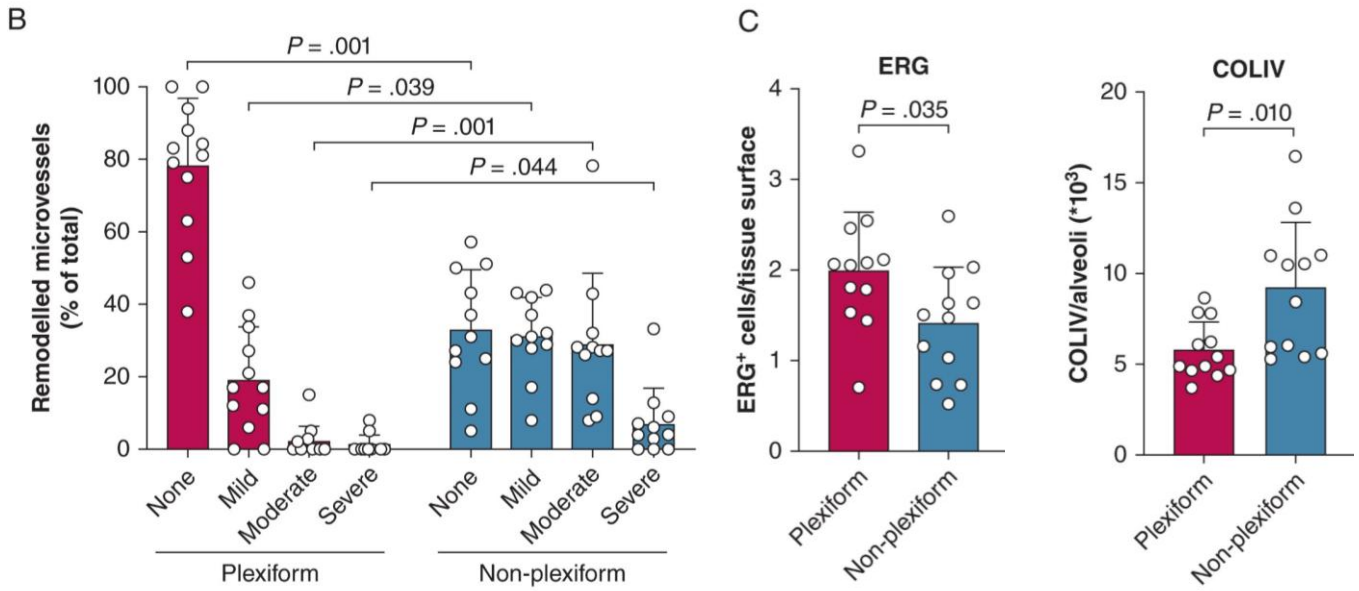
Respuesta al tratamiento

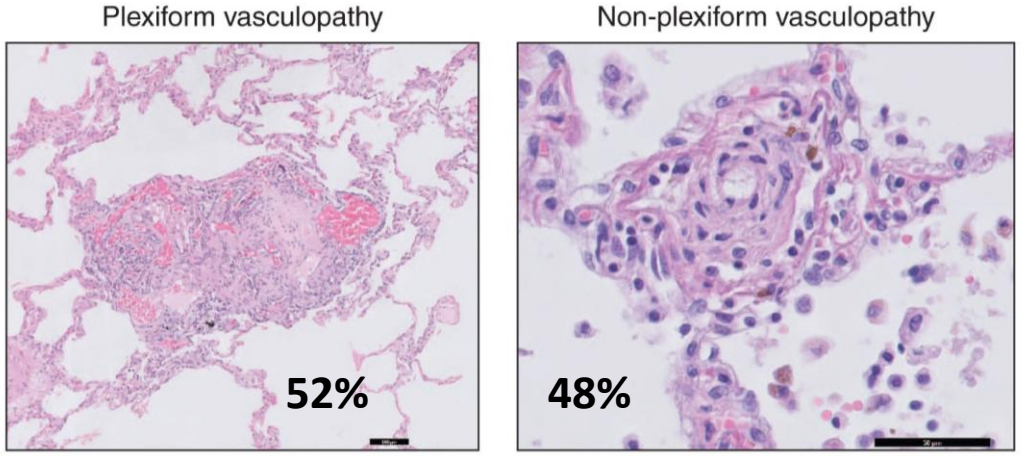
Lewis RA et al, *Eur Respir J* 2020

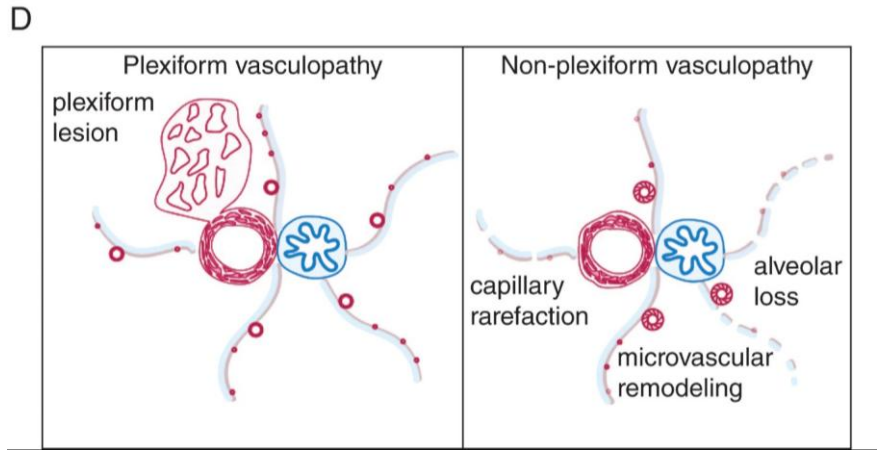
HAPi con comorbilidad pulmonar

50 HAPi con:

- FEV_1 ≥60% y FVC ≥60%
- Muestras de AP
  - Cuantificación TAC







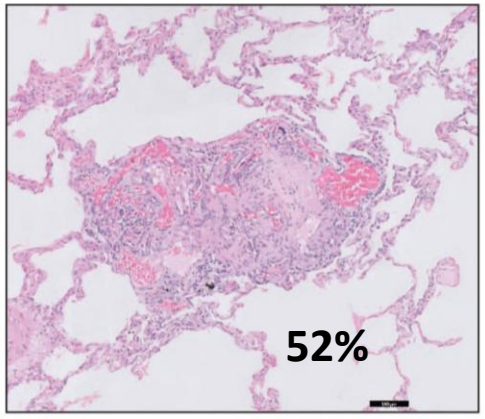
- ↑ remodelado microvascular
- ↓ nº capilares
- ↑ membrana alveolar

Nossent EJ et al, *Chest* 2024

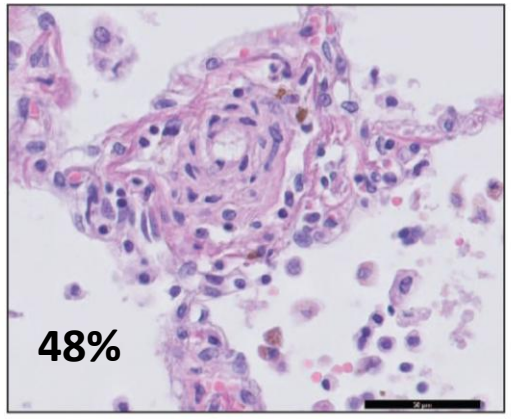
HAPi con comorbilidad pulmonar

	Plexiform vasculopathy	Non-plexiform vasculopathy	p-value (none-mild vs moderate-severe)
Patients, n	11	13	
Fibrosis			
None, n	11 (100%)	13 (100%)	NA
Mild, n	0 (0 %)	0 (0 %)	
Moderate, n	0 (0 %)	0 (0 %)	
Severe, n	0 (0 %)	0 (0 %)	
Emphysema			
None, n	11 (100 %)	6 (46%)	NA
Mild, n	0 (0 %)	6 (46%)	
Moderate, n	0 (0 %)	0 (0 %)	
Severe, n	0 (0 %)	0 (0 %)	
Automatic quantification emphysema			
% affected lung tissue of total lung volume	11±4	18±7	0.557

Plexiform vasculopathy



Non-plexiform vasculopathy



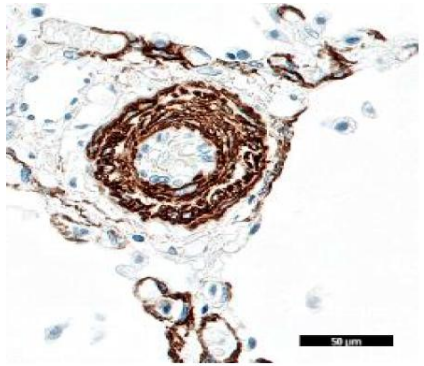
Nossent EJ et al, *Chest* 2024

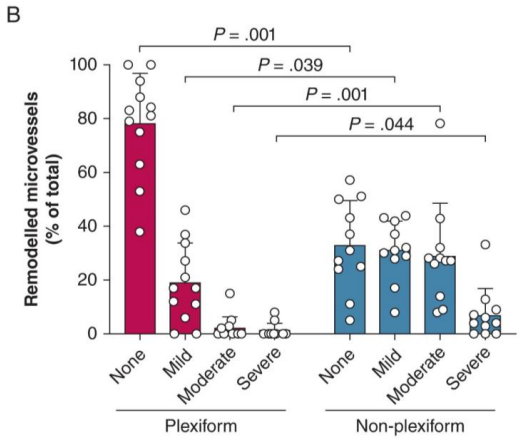
TABLE 1] Histopathologic Findings in Lung Samples of Patients With a Diagnosis of IPAH and Who Have Plexiform Vasculopathy Compared With Patients Who Have Nonplexiform Vasculopathy

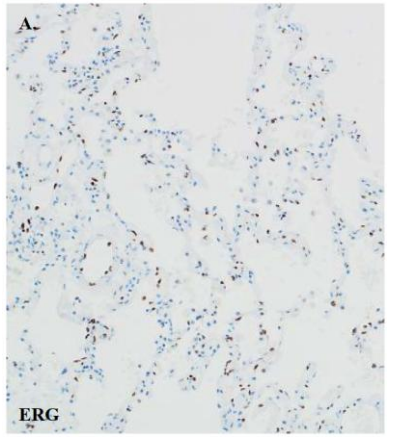
Variable	Plexiform Vasculopathy	Nonplexiform Vasculopathy	*P* Value(None to Mild vs Moderate to Severe)
Patients	26 (52)	24 (48)	…
Source of biopsy sample	…	…	…
Autopsy	15 (58)	13 (54)	…
Explant	10 (38)	3 (12)	…
SLB	1 (4)	8 (33)	…
Arterial remodeling	…	…	…
None	0 (0)	0 (0)	.564
Mild	4 (15)	10 (5)	…
Moderate	12 (46)	9 (38)	…
Severe	10 (39)	5 (21)	…
Medial hyperplasia	20 (77)	23 (96)	.052
Intimal fibrosis	24 (93)	13 (54)	.002
Venous remodeling	…	…	…
None	7 (27)	6 (25)	.168
Mild	12 (46%	7 (29)	…
Moderate	7 (27)	5 (21)	…
Severe	0 (0)	6 (25)	…
Microvessel remodeling	…	…	…
None	10 (39)	1 (4)	< .001
Mild	12 (46%0	3 (13)	…
Moderate	2 (8)	11 (46)	…
Severe	2 (8)	9 (38)	…
Capillary remodeling	…	…	…
None	26 (100)	11 (50)	.038
Mild	0 (0)	7 (32)	…
Prominent	0 (0)	4 (18)	…
Microscopic emphysema	…	…	…
None	21 (84)	7 (29)	.010
Mild	3 (12)	7 (29)	…
Moderate	1 (4)	6 (25)	…
Severe	0 (0)	4 (17)	…

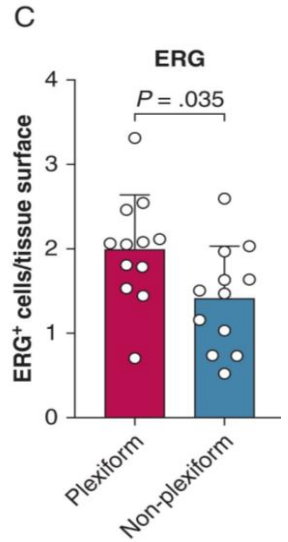
HAPi con comorbilidad pulmonar

HAPi con “vasculopatía no plexiforme”







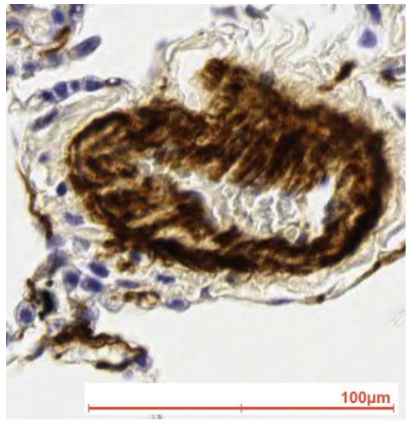


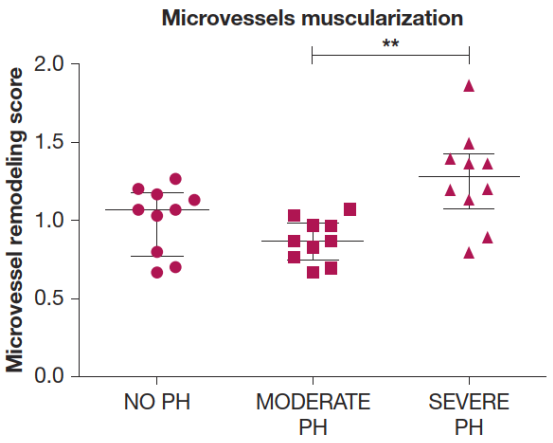
Nossent EJ et al, *Chest* 2024

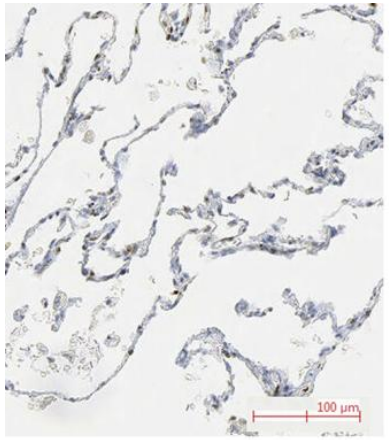
↑ remodelado microvascular

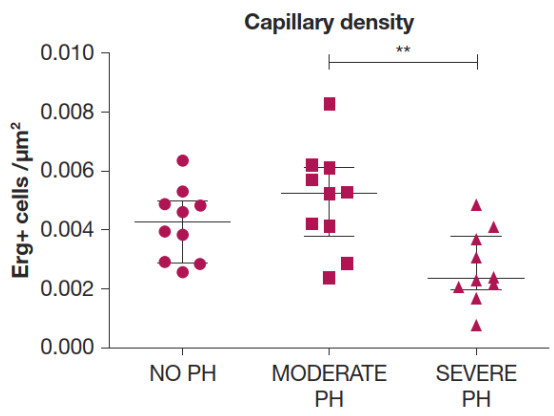
↓ nº capilares

EPOC con HP grave



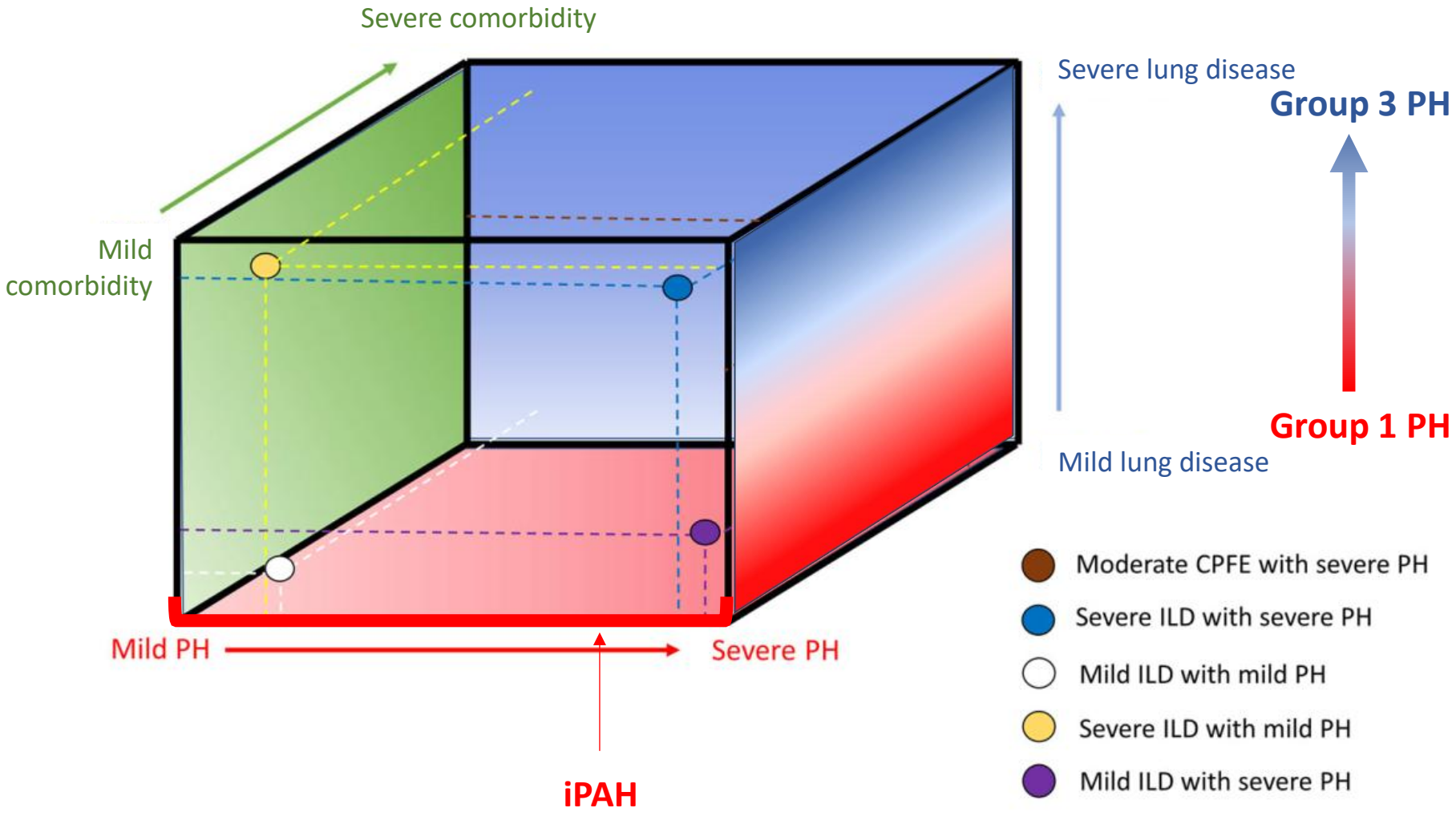






Bunel V et al, *Chest* 2019

HAPi con comorbilidad pulmonar vs Grupo 3



- Neumopatía
- Hemodinámica
- Comorbilidades

Piccari L et al, *Pulm Circ* 2023

Hospital del Mar Barcelona

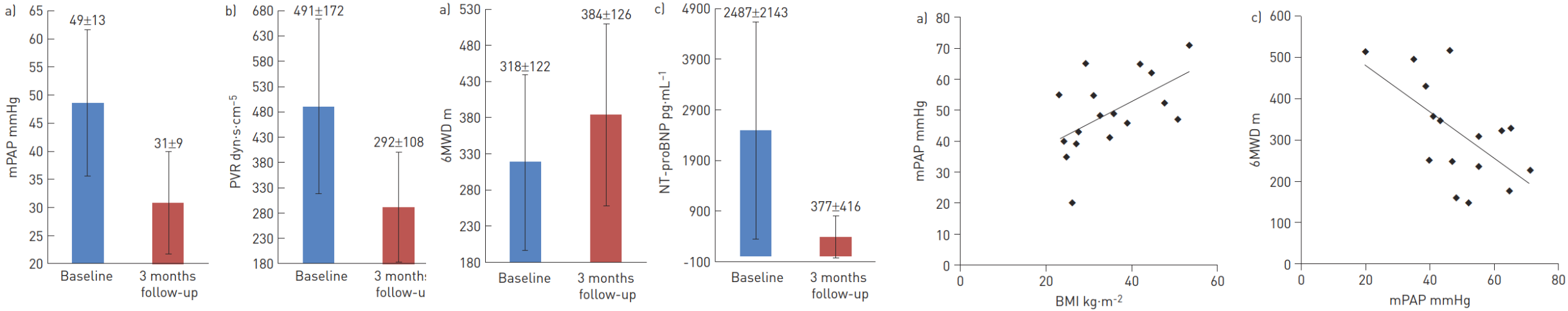
Índice

REHAR

1. Orientación básica e hipertensión pulmonar de Grupo 3
2. Hipertensión pulmonar asociada a la EPID
3. Hipertensión pulmonar asociada a la EPOC
4. HAP de Grupo 1 vs HP de Grupo 3
5. Hipertensión pulmonar asociada a síndrome de hipoventilación
6. Relevancia de los registros y el Registro REHAR
7. Conclusiones

HP asociada a síndromes de hipoventilación

- Muy escasos estudios observacionales, tamaño muestral pequeño, variable definición de HP y de síndrome de hipoventilación (p.e. exclusión de EPOC)
- PAPm directamente relacionada a IMC, inversamente a distancia en TM6M
- Ecocardiografía poco rentable; en CCD al menos algunos pacientes con HP combinada
- VMNI podría ser beneficiosa en HP grave



Held M et al, *Eur Respir J* 2013

Hospital del Mar Barcelona

Índice

1. Orientación básica e hipertensión pulmonar de Grupo 3
2. Hipertensión pulmonar asociada a la EPID
3. Hipertensión pulmonar asociada a la EPOC
4. HAP de Grupo 1 vs HP de Grupo 3
5. Hipertensión pulmonar asociada a síndrome de hipoventilación
6. Relevancia de los registros y el Registro REHAR
7. Conclusiones

REHAR

Relevancia de los registros

CON:

- Pacientes “no puros” (comorbilidades, datos no sistemáticos etc.)
- Sesgo de reclutamiento: centros expertos de HP, centros de trasplante
- Sólo pacientes con HP → complementar con series de no HP

PRO:

- Multicéntricos
- Pacientes “de la vida real”
- Agregación de grandes cohortes
  - Análisis de subgrupos tradicional + computacional

Registro REHAR

- Desde el 2018
- 26 centros, 20 activos (al menos 1 paciente)
- Actualmente 604 pacientes, 68% “finalizados”:
  - Alta mortalidad
  - Participación de centros de trasplante
- Consorcio de investigadores
- Financiado por becas Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica SEPAR, ciber ES Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Respiratorias y una donación de ferrer for good

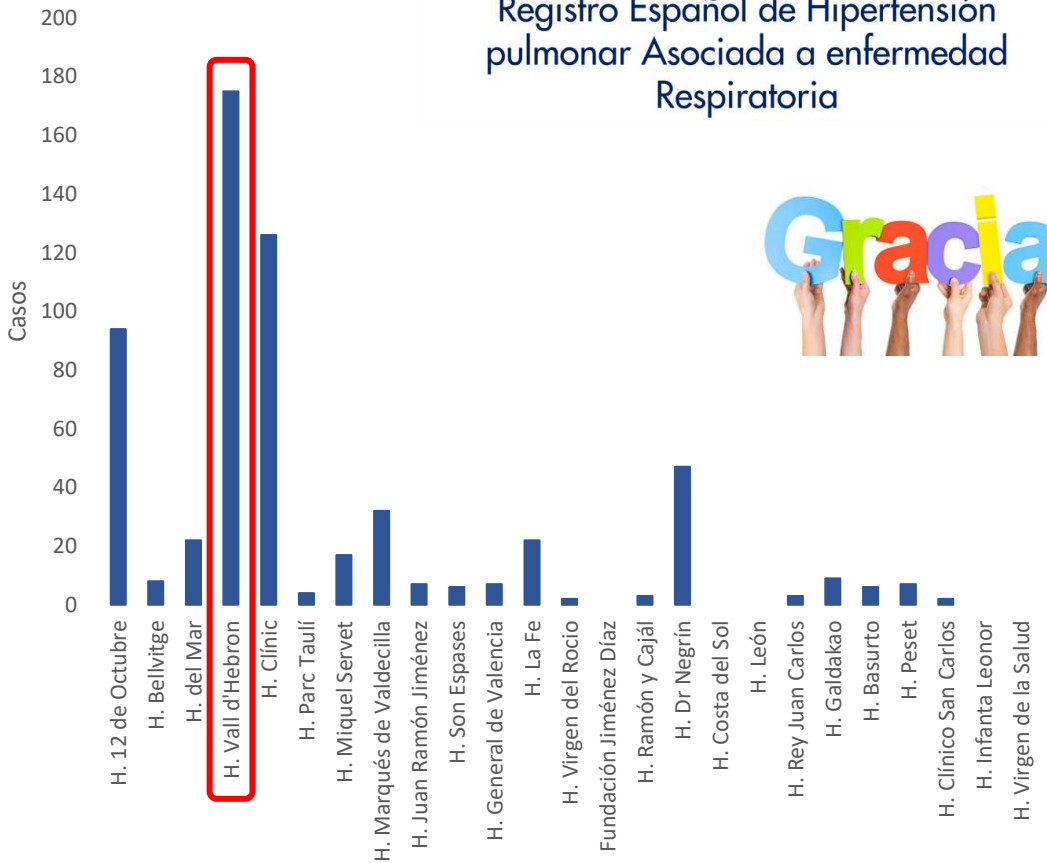
REHAR

Registro Español de Hipertensión pulmonar Asociada a enfermedad Respiratoria

Registro REHAR

REHAR

Registro Español de Hipertensión pulmonar Asociada a enfermedad Respiratoria



Diego Rodríguez Chiaradía (PI)	Hospital del Mar, Barcelona
Manuel López-Meseguer	Hospital Vall d'Hebron, Barcelona
Virginia Pérez-González	Hospital 12 de Octubre, Madrid
Gregorio Pérez Peñate	Hospital Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria
Isabel Blanco	Hospital Clínic, Barcelona
Roberto del Pozo	Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva
Ernest Sala Llinás	Hospital Son Espases, Palma
Juan Antonio Domingo Morera	Hospital Miguel Servet, Zaragoza
Salud Santos	Hospital de Bellvitge, Barcelona
Xavier Pomares	Hospital Parc Taulí, Barcelona
Cristina Sabater Abad	Hospital General de Valencia, Valencia
Amaya Martínez	Hospital Marques de Valdecilla, Santander
Raquel López Reyes	Hospital La Fe, Valencia
Leyre Chasco Eguilaz	Hospital Galdakao-Usansolo, Galdakao
Agueda Aurtenetxe	Hospital Universitario de Basurto, Bilbao
Alberto García Ortega	Hospital Peset, Valencia
Andrés Tenés	Hospital Ramón y Cajál , Madrid
M Asunción Nieto	Hospital Clínico San Carlos, Madrid
Luis Jara	Hospital Virgen del Rocío, Sevilla
Vania Prudencio	Hospital Virgen de la Salud, Toledo
Miguel Suárez Ortíz	Hospital Infanta Leonor, Madrid
Elena Bollo	Hospital de León, León
M Jesús Rodríguez	Fundación Jiménez Díaz, Madrid
Rafael Bravo Marques	Hospital Costa del Sol, Marbella

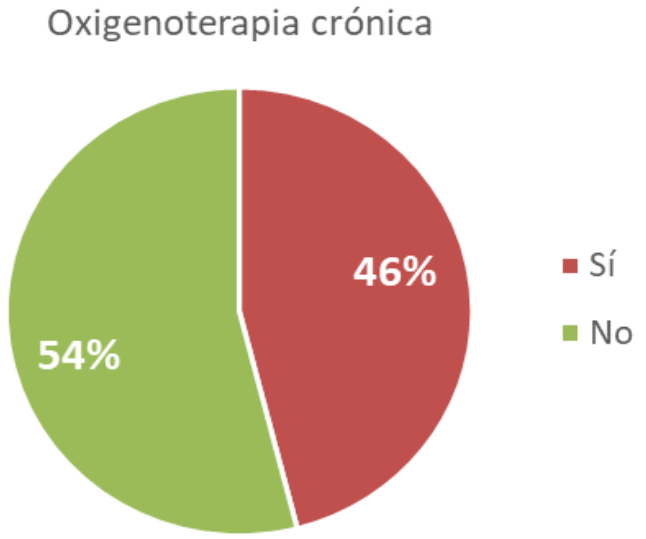
Registro REHAR

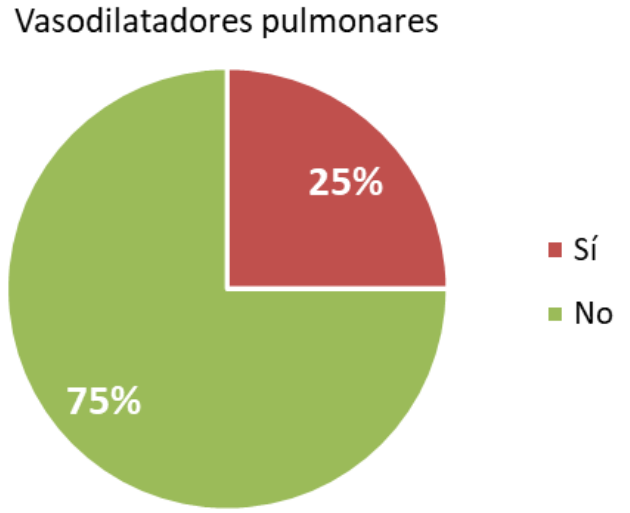
Diagnósticos principales

- EPOC: 286
- EPID: 233
- CFPE: 54
- SHO: 3
- Bronquiectasias/secuelas: 18
- Patologías caja torácica: 2
- Otros: 5
  - 3 Histo X, 1 Silicosis, 1 Sarcoidosis/Silicosis

REHAR

Registro Español de Hipertensión pulmonar Asociada a enfermedad Respiratoria





Hospital del Mar Barcelona

Índice

REHAR

1. Orientación básica e hipertensión pulmonar de Grupo 3
2. Hipertensión pulmonar asociada a la EPID
3. Hipertensión pulmonar asociada a la EPOC
4. HAP de Grupo 1 vs HP de Grupo 3
5. Hipertensión pulmonar asociada a síndrome de hipoventilación
6. Relevancia de los registros y el Registro REHAR
7. Conclusiones

Conclusiones

- La HP de Grupo 3 es prevalente y con elevada morbilidad y mortalidad
- El fenotipo de pacientes con HP asociada a EPOC y a EPID es muy diferente
  - En la HP-EPOC se detectan algunos fenotipos, el más estudiado es “fenotipo vascular pulmonar”
  - En la HP-EPID se detectan escasos fenotipos
- Es difícil distinguir entre HAP con EPOC de EPOC con HP grave de Grupo 3
  - Hipoxemia
  - Enfermedad pulmonar muy leve → continuum
- Registros muy importantes para reunir datos y profundizar en fenotipos

Hospital del Mar Barcelona

...Gracias!

REHAR

Lucilla Piccari
lucilla.piccari@gmail.com