

Evaluación de Cateterismo Cardíaco Derecho en el diagnóstico de Hipertensión Pulmonar en adultos bajo cobertura del FNR

Fondo Nacional de Recursos
Unidad de Evaluación

Autores:

Dra. Carolina Majó, Dra. Mariana Guirado, Mag. Gustavo Saona

Colaboradores:

Dr. Valentín González, Dra. Irene Lombide, Dra. Natalia Musto, Dra. Lucía Dini, Dra. Luciana Silvera, Dra. Gabriela Pereira y Dra. María Cichero

2023

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN	2
OBJETIVOS	4
General	4
Específicos.....	4
METODOLOGÍA	4
Variables y eventos analizados:	5
Análisis Estadístico	8
RESULTADOS	9
Cateterismo cardíaco derecho con diagnóstico de HP (PAPm \geq 25 mmHg)	10
Grupo 1: Hipertensión arterial pulmonar (HAP)	17
Supervivencia libre de muerte o trasplante en la población con HP ..	19
Supervivencia libre de muerte o trasplante en la población con HAP (G1)	24
DISCUSIÓN	28
CONCLUSIONES	34
BIBLIOGRAFÍA	35

INTRODUCCIÓN

El Fondo Nacional de Recursos (FNR) es un organismo público no estatal, creado por Ley en Uruguay en el año 1979 que comenzó a funcionar en diciembre de 1980. Brinda cobertura financiera universal para procedimientos y medicamentos de alto precio comprendidos en las normativas de cobertura, a todas las personas radicadas en el país vinculadas al Sistema Nacional Integrado de Salud (SNIS), por lo que nuclea casi la totalidad de la cobertura de los pacientes a nivel nacional. La financiación se implementa mediante un sistema de autorización previa que requiere, desde el prestador, la aplicación de protocolos de diagnóstico, tratamiento y seguimiento definidos en base a evidencia científica y que se encuentran comprendidos en las normativas de cobertura.

El FNR incluye entre sus cometidos la evaluación de la medicina altamente especializada que financia, motivo por el cual se realizan evaluaciones de resultados de las distintas prestaciones.

En lo que respecta al diagnóstico de hipertensión pulmonar en adultos el FNR presta cobertura financiera para la confirmación diagnóstica mediante cateterismo cardíaco derecho (CCD) desde el año 2011.⁽¹⁾ En el año 2021 se realizó un estudio de los resultados de los primeros 10 años de cobertura de CCD para el diagnóstico de hipertensión pulmonar en el cual se analizaron las características epidemiológicas y clínicas así como las etiologías.⁽²⁾ En cuanto al manejo terapéutico el FNR brinda cobertura financiera para cirugías cardíacas de cardiopatías congénitas, procedimientos de cierre de comunicación interauricular o interventricular mediante dispositivos colocados a través de procedimientos hemodinámicos, trasplantes cardíacos y pulmonares realizados en el exterior (Argentina), tromboendarterectomias pulmonares que se realizan en el exterior (Argentina) y tratamientos farmacológicos (iloprost y bosentán)⁽³⁾ desde el año 2011.

En el informe actual se presentan los datos de la evaluación de los resultados desde el inicio de la cobertura del cateterismo cardíaco derecho diagnóstico en la hipertensión pulmonar en adultos.

La hipertensión pulmonar (HP) es un trastorno hemodinámico que se observa en una variedad de condiciones clínicas. Conlleva un aumento en las resistencias vasculares pulmonares y de la presión arterial pulmonar. Es una entidad con pronóstico variable que depende de múltiples factores, fundamentalmente de la etiología, la precocidad diagnóstica y el tratamiento que se instaure.⁽⁴⁻⁷⁾

La definición de hipertensión pulmonar mediante cateterismo cardíaco derecho (CCD) con valores de presión arterial pulmonar media (PAPm) ≥ 25 mmHg en reposo fue definida en el primer simposio mundial de hipertensión pulmonar en 1973 (Génova).⁽⁸⁾ Desde el año 2018 se plantea considerar valores anormales de presión en arteria pulmonar media (PAPm) aquellos ≥ 20 mmHg en reposo.^(4,9) La clasificación clínica de la HP ha ido evolucionando hacia la clasificación en 5 categorías que, con algunas modificaciones del 4^{to} simposio internacional (Dana Point 2008) y los posteriores, se mantiene hasta el momento actual.^(4,8-14) Así, las diferentes etiologías de la hipertensión pulmonar se clasifican en 5 grupos de acuerdo con sus características clínicas, mecanismos fisiopatológicos, parámetros hemodinámicos y manejo terapéutico:

- Grupo 1 (G1): Hipertensión arterial pulmonar (HAP).
- Grupo 2 (G2): HP secundaria a cardiopatía izquierda.
- Grupo 3 (G3): HP secundaria a enfermedades pulmonares y/o hipoxia.
- Grupo 4 (G4): HP asociada a obstrucciones arteriales pulmonares.
- Grupo 5 (G5): HP de mecanismo desconocido o multifactorial.

El cateterismo cardíaco derecho constituye la herramienta de elección y el “gold estándar” para el diagnóstico de hipertensión pulmonar. Tiene

también un importante rol en determinar la severidad de la misma, constituye un elemento de ayuda en el pronóstico y permite valorar la respuesta a la terapéutica en muchos casos. Asimismo, resulta fundamental en la definición diagnóstica de la causa subyacente.^(4,5,15)

OBJETIVOS

General

Describir las características epidemiológicas, clínicas, ecocardiográficas, resultados hemodinámicos y diagnósticos etiológicos de los pacientes en quienes se confirmó el diagnóstico de hipertensión pulmonar mediante CCD bajo cobertura financiera del FNR en el período febrero de 2011 a diciembre de 2022.

Específicos

- Describir las características epidemiológicas y clínicas de esta población.
- Valorar los resultados hemodinámicos obtenidos mediante cateterismo cardíaco derecho y las etiologías vinculadas a los mismos.
- Describir los tratamientos quirúrgicos, hemodinámicos y farmacológicos realizados bajo cobertura financiera del FNR.
- Evaluar la supervivencia global y según la clasificación etiológica.
- Valorar factores pronósticos de supervivencia en este grupo de pacientes.

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio observacional y descriptivo de la cohorte histórica de pacientes adultos a quienes se les realizó un cateterismo cardíaco derecho a través de cobertura financiera del FNR, desde el 1 de febrero de 2011 hasta diciembre de 2022. La población fue seguida hasta el 31 de marzo de 2023.

Los datos se obtuvieron de los formularios de identificación, solicitud y realización de cateterismo cardíaco derecho. Quedaron excluidos aquellos CCD realizados en el contexto de la valoración previa a la inclusión en lista de trasplantes cardíaco y pulmonar. Se incorporaron datos de los formularios de realización de cirugía cardíaca, trasplante cardíaco, pulmonar y hepático, tratamiento farmacológico de la hipertensión pulmonar, tromboendarterectomía y colocación de dispositivos cardíacos. Los datos de mortalidad se obtuvieron del Ministerio de Salud Pública y del Banco de Previsión Social.

La cobertura de acuerdo a la normativa del FNR para el estudio hemodinámico pulmonar mediante cateterismo cardíaco derecho se establece para aquellos pacientes sintomáticos con sospecha de hipertensión pulmonar para confirmación diagnóstica y evaluación de la severidad (portadores de hipertensión arterial pulmonar, enfermedad pulmonar tromboembólica crónica, hipertensión pulmonar asociada a cardiopatía izquierda cuando existan dudas diagnósticas que puedan determinar cambios terapéuticos, hipertensión pulmonar asociada a enfermedad respiratoria en aquellos casos en que la presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) sea mayor a 55mmHg y se plantee la potencialidad de tratamiento específico y portadores de hipertensión pulmonar categoría 5 de la clasificación Dana Point 2008).⁽¹⁾

Dado que el CCD diagnóstico se realiza en un subgrupo de pacientes con sospecha de HP y que cumplen con la normativa del FNR, los casos confirmados no constituyen la totalidad de los casos posibles y son seguramente un subgrupo de los mismos, similar a lo que ocurre en otras cohortes. Debido a ello los casos diagnosticados de hipertensión pulmonar no permiten calcular una verdadera tasa de incidencia.

Variables y eventos analizados:

- Edad
- Sexo

- Procedencia
- Cobertura
- Fecha de realización del cateterismo cardíaco derecho
- Instituto de Medicina Altamente Especializada (IMAE) donde se realizó el CCD
- Complicaciones

Situación clínica al momento del cateterismo cardíaco derecho:

- Síntomas y signos presentes: síncope, fatigabilidad, elementos de insuficiencia cardíaca derecha (edemas periféricos, IY/RHY, hepatomegalia /hepatalgia y ascitis).
- Clasificación de la Organización Mundial de la Salud (1998), modificada según la clasificación funcional de la New York Heart Association, del estado funcional de los pacientes con hipertensión pulmonar: clase funcional (CF) en cuatro categorías de I a IV. ^(4,10)
- Capacidad funcional (Karnofsky) ⁽¹⁶⁾

Etiología según clasificación clínica de la hipertensión pulmonar ^(4,9)

Parámetros ecocardiográficos:

- Presión sistólica en arteria pulmonar (PSAP).
- Excursión sistólica del plano anular tricuspídeo, por sus siglas en inglés, *tricuspid annulus plane systolic excursion* (TAPSE).
- Función sistólica del ventrículo derecho (FSVD).
- Derrame pericárdico.

Parámetros hemodinámicos

- Presión media en aurícula derecha (PADm)
- Presión en arteria pulmonar media (PAPm)
- Presión de enclavamiento capilar pulmonar (PEP)
- Índice cardíaco (IC)
- Gasto cardíaco (GC)
- Resistencia vascular pulmonar (RVP)

- Saturación venosa mixta en arteria pulmonar (SVO₂)
- Test de vasorreactividad. Se consideró un resultado positivo cuando se produce un descenso de PAP \geq a 10mmHg con PAP final $<$ 40mmHg sin descenso del GC.⁽⁴⁾
- Hipertensión pulmonar: se consideró para el diagnóstico de hipertensión pulmonar los valores de PAP media \geq 25mmHg en el CCD, dado el periodo de tiempo considerado en el presente estudio y la normativa del FNR. ⁽¹⁾
- Severidad de la HP según cifras de PAPm⁽¹⁷⁾
 - Leve: PAPm entre 25-39 mmHg
 - Moderada: PAPm entre 40 - 54 mmHg
 - Severa: PAPm \geq 55 mmHg
- Perfil hemodinámico: ⁽¹⁴⁾
 - Precapilar: PAPm \geq 25 mmHg con PEP \leq 15 mmHg
 - Poscapilar aislado: PAPm \geq 25 mmHg con PEP $>$ 15 mmHg y RVP \leq 240 dinas/s/cm⁻⁵ -que equivalen a 3 unidades Wood (UW)-
 - Poscapilar combinado con precapilar: PAPm \geq 25 mmHg con PEP $>$ 15 mmHg y RVP $>$ 240 dinas/s/cm⁻⁵ - que equivalen a 3 UW-

Tratamientos y procedimientos financiados por FNR posteriores al diagnóstico de HP mediante CCD

- Realización de cirugía cardíaca
- Colocación de dispositivo cardíaco
- Realización de trasplante pulmonar
- Realización de trasplante cardíaco
- Realización de trasplante hepático
- Realización de tromboendarterectomía
- Tratamiento farmacológico con iloprost y/o bosentán

Mortalidad y supervivencia

- Mortalidad

- Supervivencia global (libre de muerte o trasplante) definida como el tiempo desde la realización del cateterismo cardíaco derecho diagnóstico hasta el fallecimiento por cualquier causa (evento), fecha de realización de trasplante (cardíaco, pulmonar o hepático) o hasta el fin del seguimiento (censura).

Análisis Estadístico

En la descripción de las variables cualitativas se calcularon proporciones y para las variables cuantitativas: mediana e intervalos de confianza al 95% (IC95%) o media y desvío estándar (DE); así como valores mínimos y máximos. Para la comparación de proporciones en pruebas de independencia se aplicó el test de Chi-cuadrado o el test de Fisher si la magnitud de las frecuencias esperadas fue menor a 5. En la comparación de medias por grupos se aplicó el análisis de varianza (más de 2 grupos) o el test de Student (2 grupos) cuando se cumplen sus supuestos de homocedasticidad y normalidad. Cuando no se cumplen dichos supuestos se aplicó Kruskal-Wallis o Wilcoxon, respectivamente.

Se realizó un análisis de supervivencia para el evento muerte mediante el método de Kaplan-Meier y se calcularon las medianas de supervivencia.⁽¹⁸⁾ Para la comparación de las curvas de supervivencia se utilizó el método de log-rank.⁽¹⁸⁾

Se utilizó el modelo de regresión de Cox para relacionar un conjunto de posibles variables explicativas con la supervivencia de los pacientes de todos los grupos y en particular para el G1.⁽¹⁸⁾ Las variables utilizadas fueron: sexo, edad, etiología, síncope, elementos clínicos de ICD, disfunción del ventrículo derecho, derrame pericárdico, PAD, RVP, IC, SVO_2 (%), PAP, categorías de severidad de PAP CF, OMS y perfil hemodinámico.

Para el cálculo de la mediana de seguimiento se utilizó el método de Kaplan – Meier invertido.⁽¹⁹⁾

Se consideró significativo un valor-p menor o igual a 0,05. Los análisis se realizaron en el programa Stata 18.0.

RESULTADOS

Entre febrero de 2011 y diciembre de 2022 se recibieron un total de 725 solicitudes de cateterismo cardíaco derecho (CCD) en el FNR, de los cuales se habían autorizado al finalizar dicho periodo 643 y se habían realizado un total de 586 procedimientos.

En promedio se realizaron 48,8 procedimientos de CCD en adultos/año. Al analizar por períodos se observa un incremento progresivo del número de CCD en población adulta (≥ 18 años); así, entre el 2011 y el 2014 se realizaron 123 CCD (30,7 CCD/año que corresponde a 8,96 CCD/millón de población), en el período 2015-2018 se realizaron 202 procedimientos (50,5 CCD/año que corresponde a 14,5 CCD/millón de población) y en el periodo 2019-2022 se realizaron 261 CCD (65,2 CCD/año que corresponde a 18,45 CCD/millón de población). La edad media de los pacientes fue de 50,4 años (DE 0,7 años) y 64,7% correspondió a pacientes de sexo femenino (n=379).

Se presentaron complicaciones en 9 de esos procedimientos y 3 pacientes fallecieron (mortalidad 0,51%) en tres Institutos de Medicina Altamente Especializada (IMAE) diferentes (Instituto de Cardiología Integral, Hospital de Clínicas y Asociación Española Primera en Socorros Mutuos).

Cateterismo cardíaco derecho con diagnóstico de HP (PAPm ≥ 25 mmHg)

Para la presente evaluación se clasificaron los resultados en función del valor de presión de la arteria pulmonar media (PAPm) obtenido en el CCD (Tabla 1). Se destaca que en 65,7% del total de procedimientos se describen valores de PAPm ≥ 25 mmHg.

Tabla 1. Frecuencia de procedimientos según el valor de PAPm obtenido

PAPm	<20mmHg	20- 24,9mmHg	≥ 25 mmHg	Total
Valores de PAPm n (%)	149 (25,4)	52* (8,9)	385# (65,7)	586 (100)

* Correspondientes a 49 pacientes que nunca presentaron cifras ≥ 25 mmHg durante el período considerado.

Correspondientes a 332 pacientes.

En el periodo se registraron 381 pacientes con CCD que por primera vez presentaron valores de PAPm ≥ 20 mmHg, lo que corresponde al 65% de los CCD realizados. Entre ellos hubo 49 pacientes que nunca presentaron cifras ≥ 25 mmHg durante el período considerado.

Para el presente estudio, en el caso de los pacientes que contaban con más de un CCD se consideró un único procedimiento, seleccionando el primer CCD en el que se documentara cifras de PAPm ≥ 25 mmHg, lo que correspondió a 332 pacientes (56,7% del total de CCD realizados en el período)

En promedio se diagnosticaron 27,6 adultos por año con cifras de PAPm ≥ 25 mmHg. Al analizar por periodos se observa un incremento progresivo de las tasas de diagnóstico de HP (Tabla 2).

Tabla 2. Tasas de HP y del G1 por millón de población y por millón de adultos por período de tiempo diagnosticados mediante CCD.

Período	Casos de HP		Casos de HP - Grupo 1	
	por millón de habitantes	por millón de adultos*	por millón de habitantes	por millón de adultos*
2011 - 2014	5,68	7,71	3,79	5,14
2015 - 2018	8,10	10,80	3,87	5,16
2019 - 2022	9,97	13,08	4,45	5,84
2011 - 2022	7,94	10,59	4,04	5,39

Cálculos realizados en base a datos poblacionales publicados por el Instituto nacional de estadística (INE)⁽²⁰⁾ para cada año. * ≥18 años

Se presentan a continuación los datos correspondientes a los 332 pacientes al momento de su primer procedimiento de CCD con PAPm ≥ 25mmHg y los resultados del mismo. Los IMAEs que realizaron más procedimientos de CCD con diagnóstico de HP en el período analizado fueron Instituto de Cardiología Integral (ICI), Hospital de Clínicas (HC) y Sanatorio Americano (SASA) con 40,1%, 26,2% y 19,3%, respectivamente (Tabla 3).

Tabla 3. Características de los pacientes al momento del primer CCD con PAPm ≥ 25 mmHg según IMAE de realización

	AEPSM (n=34)	INCC (n=5)	ICI (n=133)	Casa de Galicia (n=9)	Hospital de Clínicas (n=87)	SASA (n=64)	Todos (n=332)
Sexo femenino % (n)	67,7 (23)	60,0 (3)	69,2 (92)	55,6 (5)	69,0 (60)	54,7 (35)	65,7 (218)
Edad en años, media (DE) Min - max	60,8 (15,6) 28 - 78	56,4 (21,3) 19 - 70	53,6 (16,5) 20 - 82	60,6 (9,0) 41 - 68	50,5 (16,0) 21 - 78	54,1 (15,7) 25 - 83	53,8 (16,2) 19 - 83
Cobertura privada % (n)	88,2 (30)	40,0 (2)	67,7 (90)	55,6 (5)	26,4 (23)	84,4 (54)	61,5 (204)
Procedencia Interior % (n)	11,8 (4)	40,0 (2)	36,1 (48)	33,3 (3)	54,0 (47)	75,0 (48)	45,8 (152)

IMAIE: Instituto de Medicina Altamente Especializada AEPSM: Asociación Española Primera en Socorros Mutuos. INCC: Instituto Nacional de Cirugía Cardíaca. ICI: Instituto de Cardiología Integral. SASA: Sanatorio Americano.

La media de edad de los pacientes con HP fue de 53,8 años con un mínimo de 19 y máximo de 83 años. El sexo femenino constituyó el 65,7% de la población. La mayoría de los pacientes presentaba cobertura de salud privada, alcanzando el 61,5%; se destaca que la proporción de pacientes procedentes del interior del país fue de 45,8% (Tabla 3).

Como se puede apreciar en la Tabla 4 el número de procedimientos fue aumentando progresivamente en los 3 períodos de 4 años analizados, pasando de 78 pacientes en el primer período a 141 pacientes en el último

Tabla 4. Proporción de CCD y diagnósticos de HP según departamentos por período de tiempo

Departamento	2011-2014 % (n)	2015-2018 % (n)	2019-2022 % (n)	Total % (n)
Montevideo	25,0 (45)	32,8 (59)	42,2 (76)	100 (180)
Artigas	75,0 (3)	25,0 (1)	0,0 (0)	100 (4)
Canelones	28,9 (13)	28,9 (13)	42,2 (19)	100 (45)
Cerro Largo	18,2 (2)	18,2 (2)	63,6 (7)	100 (11)
Colonia	18,2 (2)	18,2 (2)	63,6 (7)	100 (11)
Durazno	20,0 (1)	40,0 (2)	40,0 (2)	100 (5)
Flores	0,0 (0)	100,0 (1)	0,0 (0)	100 (1)
Florida	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	0 (0)
Lavalleja	0,0 (0)	0,0 (0)	100,0 (3)	100 (3)
Maldonado	10,0 (1)	40,0 (4)	50,0 (5)	100 (10)
Paysandú	40,0 (2)	60,0 (3)	0,0 (0)	100 (5)
Río Negro	0,0 (0)	50,0 (2)	50,0 (2)	100 (4)
Rivera	33,3 (2)	33,3 (2)	33,3 (2)	100 (6)
Rocha	0,0 (0)	28,6 (2)	71,4 (5)	100 (7)
Salto	16,7 (2)	50,0 (6)	33,3 (4)	100 (12)
San José	7,7 (1)	53,9 (7)	38,5 (5)	100 (13)
Soriano	33,3 (2)	50,0 (3)	16,7 (1)	100 (6)
Tacuarembó	25,0 (1)	25,0 (1)	50,0 (2)	100 (4)
Treinta y Tres	20,0 (1)	60,0 (3)	20,0 (1)	100 (5)
Total	23,5 (78)	34,0 (113)	42,5 (141)	100 (332)

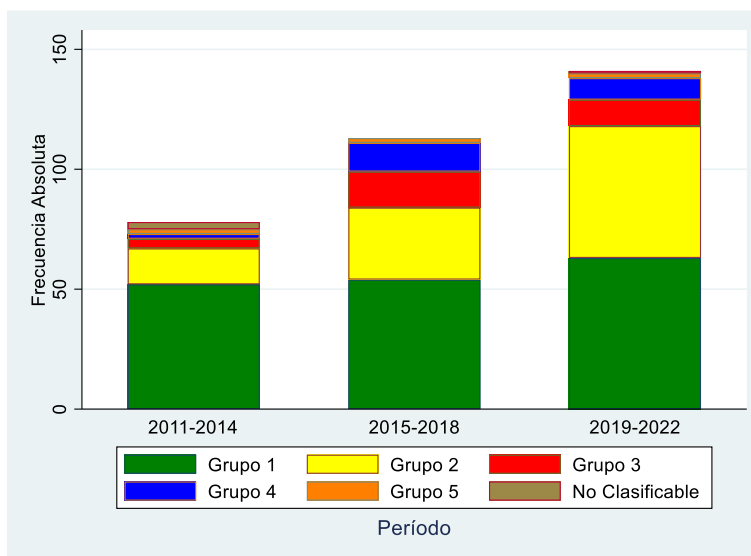
El porcentaje de pacientes correspondiente a los distintos grupos (1 a 5) según la clasificación etiológica de la OMS fue de: 50,9% (169) para el grupo 1; 30,1% (100) para el grupo 2; 9,0% (30) en el grupo 3; 7,0% (23) del grupo 4 y 1,8% (6) correspondieron al grupo 5. Hubo 4 pacientes que no tenían datos suficientes como para poder clasificarlos. Vemos que la distribución de los grupos es bastante similar entre los IMAE, salvo que en AEPSM predominan los grupos 1 y 2 en proporciones iguales sin diagnósticos dentro del grupo 3 (Tabla 5).

Tabla 5. Porcentaje pacientes clasificados por grupo etiológico de HP según IMAE de realización del CCD

	AEPSM (n=34)	INCC (n=5)	ICI (n=133)	Casa de Galicia (n=9)	Hospital de Clínicas (n=87)	SASA (n=64)	Todos (n=332)
Grupo etiológico HP							
Grupo 1	44,1 (15)	60,0 (3)	54,9 (73)	55,6 (5)	44,8 (39)	53,1 (34)	50,9 (169)
Grupo 2	44,1 (15)	20,0 (1)	25,5 (34)	33,3 (3)	28,7 (25)	34,4 (22)	30,1 (100)
Grupo 3	0,0 (0)	20,0 (1)	11,3 (15)	11,1 (1)	11,5 (10)	4,7 (3)	9,0 (30)
Grupo 4	2,9 (1)	0,0 (0)	7,5 (10)	0,0 (0)	9,2 (8)	6,2 (4)	7,0 (23)
Grupo 5	2,9 (1)	0,0 (0)	0,8 (1)	0,0 (0)	4,6 (4)	0,0 (0)	1,8 (6)
No clasificable	6 (2)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	1,2 (1)	1,6 (1)	1,2 (4)
TOTAL	100 (34)	100 (5)	100 (133)	100 (9)	100 (87)	100 (64)	100 (332)

En el siguiente gráfico se puede observar que el aumento mencionado de casos por período se produjo principalmente a expensas del grupo 2 (Gráfico 1).

Gráfico 1. Frecuencia absoluta de los grupos etiológicos por período de tiempo.



En la Tabla 6 se presentan para el total de la población y por grupo etiológico las principales características clínicas, ecográficas y hemodinámicas al momento del diagnóstico de HP. Allí vemos que el predominio del sexo femenino es más marcado dentro del G1 (74,6%) y del G5 (83,3%) y que el G2 tiene una media de edad algo mayor (60 años).

En cuanto a la presentación clínica al momento del CCD con diagnóstico de HP encontramos que los elementos clínicos reportados con más frecuencia fueron: disnea en 66,0% y fatigabilidad en 38,0%, seguido por la presencia de elementos clínicos de falla cardíaca derecha (edemas periféricos, IY/RHY, hepatomegalia /hepatalgia y ascitis) en 26,2% y dolor torácico 11,1%; mientras que el antecedente de síncope estuvo presente en el 5,7% de los pacientes y otros síntomas fueron menos frecuentes. La CF de la OMS reportada correspondió mayormente a pacientes CF III en 41% de la población, seguida de la CF II con 21,1% y CF IV 10,8%, destacando que no se reportó esta variable en el 24,7% de la población. El 17,4% de los pacientes presentaban actividad física irrestricta según la escala funcional de Karnofsky (Tabla 6).

A nivel ecográfico la media reportada de PSAP fue de 72,6mmHg (DE 21,2mmHg). El valor de la excursión sistólica del plano anular tricuspídeo (TAPSE) medio fue de 17,1mm (DE 5,2) y la función sistólica del ventrículo derecho (VD) se encontraba disminuida en el 34,6% de los casos; por otra parte, se reportó la existencia de derrame pericárdico en el 4,8% de los pacientes (Tabla 6).

De los parámetros hemodinámicos se destaca que la media de la PAPm fue de 45,3mmHg. La presión de enclavamiento capilar pulmonar (PEP) mostró una media de 13,7mmHg, alcanzando un valor de 21,7mmHg para el grupo 2, mientras que los otros grupos se encuentran por debajo de 15mmHg. Algo similar ocurre con la presión media en la aurícula derecha (PADm) que en números absolutos es un poco más elevada para el grupo 2 (Tabla 6).

El gasto cardíaco (GC) medio fue de 3,4 L/min y el valor medio de resistencia vascular pulmonar (RVP) de 605,2 dinas/seg/cm⁻⁵ mientras que la media de saturación venosa de oxígeno en la arteria pulmonar (SvO₂) encontrada es de 65,1%. Se realizó test de vasoreactividad en el 38,6% de los pacientes con valores positivos del 27,5%. Dicho test fue realizado

principalmente a los pacientes del G1 y dentro de éste se hizo en el 57,4% de los pacientes (Tabla 6).

Tabla 6. Características al momento del CCD de la población con diagnóstico de hipertensión pulmonar según clasificación etiológica.

	Grupo 1 (n=169)	Grupo 2 (n=100)	Grupo 3 (n=30)	Grupo 4 (n=23)	Grupo 5 (n=6)	No clasificable (n=4)	Total (n=332)
Sexo femenino % (n)	74,6 (126)	58,0 (58)	46,7 (14)	56,5 (13)	83,3 (5)	50,0 (2)	65,7 (218)
Edad en años media (DE), min y max (n=332)	50,1 (15,9) 20-83	60,0 (13,8) 19-79	56,6 (15,1) 22-79	49,1 (19,5) 21-82	48,0 (20,6) 21-77	71,5 (3,1) 69-76	53,8 (16,2) 19-83
Situación clínica							
-asintomático	3,6 (6)	4,0 (4)	3,3 (1)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	3,3 (11)
-síncope	8,9 (15)	3,0 (3)	0,0 (0)	0,0 (0)	16,7 (1)	0,0 (0)	5,7 (19)
-dolor torácico	11,2 (19)	9,0 (9)	0,0 (0)	17,4 (4)	50,0 (3)	50,0 (2)	11,1 (37)
-fatigabilidad	39,1 (66)	37,0 (37)	23,3 (7)	47,8 (11)	66,7 (4)	25,0 (1)	38,0 (126)
-elementos de ICD	20,7 (35)	35,0 (35)	10,0 (3)	34,8 (8)	66,7 (4)	50,0 (2)	26,2 (87)
-disnea	64,5 (109)	67,0 (67)	63,3 (19)	78,3 (18)	66,7 (4)	50,0 (2)	66,0 (219)
-CF OMS sin dato	23,1 (39)	31,0 (31)	16,7 (5)	26,1 (6)	0,0 (0)	25,0 (1)	24,7 (82)
I	3,6 (6)	0,0 (0)	0,0 (0)	4,4 (1)	16,7 (1)	0,0 (0)	2,4 (8)
II	20,1 (34)	26,0 (26)	13,3 (4)	21,7 (5)	0,0 (0)	25,0 (1)	21,1 (70)
III	46,1 (78)	32,0 (32)	40,0 (12)	39,1 (9)	66,7 (4)	25,0 (1)	41,0 (136)
IV	7,1 (12)	11,0 (11)	30 (9)	8,7 (2)	16,7 (1)	25,0 (1)	10,8 (36)
Karnofsky, Actividad irrestricta % (n)	19,6 (30)	18,2 (16)	4,6 (1)	9,52 (2)	16,7 (1)	25,0 (1)	17,4 (51)
Ecocardiograma							
PSAP mmHg, media (DE) (n=252)	75,7 (22,1)	66,0 (17,3)	73,1 (23,3)	83,7 (19,7)	57,8 (19,6)	68,0 (32,5)	72,6 (21,2)
TAPSE mm, media (DE) (n=160)	17,1 (5,2)	15,9 (4,8)	17,8 (6,2)	17,2 (3,9)	21,4 (6,7)	24,5 (0,7)	17,1 (5,2)
FSVD disminuida, media (DE)	34,3 (58)	40,0 (40)	20,0 (6)	26,1 (6)	83,3 (5)	0,0 (0)	34,6 (115)
Derrame pericárdico	7,7 (13)	1,0 (1)	6,7 (2)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	4,8 (16)
Hemodinamia							
PAPm (mmHg), media (DE) (n=332)	49,3 (17,1)	39,5 (10,5)	39,4 (10,9)	51,7 (18,4)	43,7 (12,5)	32,0 (7,4)	45,3 (15,6)
PADm (mmHg), media (DE) (n=301)	9,2 (5,9)	13,8 (10,3)	8,0 (4,2)	8,7 (5,6)	10,4 (6,7)	9,0 (5,7)	10,5 (7,8)
PEP (mmHg), media (DE) (n=272)	10,1 (8,9)	22,2 (6,8)	10,3 (3,4)	9,8 (2,9)	10,0 (2,0)	5,0 (5,7)	14,2 (9,4)
IC (L/min/m ²), media (DE) (n=332)	2,0 (1,3)	1,8 (1,1)	2,3 (0,8)	1,9 (0,7)	3,0 (2,1)	1,5 (1,7)	2,0 (1,2)
GC (L/min), media (DE) (n=332)	3,3 (2,1)	3,4 (2,2)	4,2 (1,3)	3,2 (1,6)	5,1 (3,4)	3,8 (2,8)	3,4 (2,1)
RVP (dinas/s/cm ⁻⁵), media (DE) (n=332)	753,9 (713,3)	351,5 (335,4)	453,2 (315,7)	884,0 (473,8)	309,2 (186,2)	402,0 (285,7)	605,2 (599,6)
SVO ₂ (%), media (DE)	67,9 (13,4)	62,1 (15,8)	60,5 (11,6)	58,8 (9,9)	73 (9,5)	79 (-)	65,1 (14)
Test vasorreactividad							
-Realizado, % (n)	57,4 (97)	18,0 (18)	23,3 (7)	17,4 (4)	16,7 (1)	25,0 (1)	38,6 (128)
-Positivo, % (n)	24,2 (23)	46,2 (6)	16,7 (1)	50,0 (2)	0,0 (0)	100,0 (1)	27,5 (33)

DE: desvío estándar. ICD: insuficiencia cardíaca derecha. CF OMS: clase funcional de la Organización Mundial de la Salud. PSAP: presión sistólica en arteria pulmonar. TAPSE: excursión sistólica del plano anular tricuspídeo, por sus siglas en inglés: *tricuspid annulus plane systolic excursion*. FSVD: función sistólica del ventrículo derecho. PAPm: presión de arteria pulmonar media. PADm: presión de aurícula derecha media. PEP: presión de enclavamiento capilar pulmonar. IC: índice cardíaco. GC: gasto cardíaco. RVP: resistencia vascular pulmonar. SVO₂ saturación venosa mixta en la arteria pulmonar.

En la Tabla 7 se presentan los datos de los pacientes al momento del diagnóstico clasificados según grupo etiológico y categoría de severidad según valores de la PAPm en el CCD. Globalmente estuvieron más representadas las categorías de leve y moderada con 40,7% y 36,1%

respectivamente frente a la categoría severa (23,2%). Los pacientes del grupo 1 tuvieron una distribución bastante homogénea en las 3 categorías de severidad, mientras que los grupos 2, 3 y 5 presentaron menor proporción de cifras severas (9-16,7%).

Tabla 7. Porcentaje de pacientes clasificados en categorías de severidad de acuerdo a valores de PAPm al momento del CCD con diagnóstico de HP según clasificación etiológica.

% (n)	G1 (n=169)	G2 (n=100)	G3 (n=30)	G4 (n=23)	G5 (n=6)	No clasificable (n=4)	Todos (n=332)
leve (PAPm entre 25-39 mmHg)	28,4 (48)	59,0 (59)	60,0 (18)	17,4 (4)	50,0 (3)	75,0 (3)	40,7 (135)
moderada (PAPm entre 40 - 55 mmHg)	39,1 (66)	32,0 (32)	23,3 (7)	52,2 (12)	33,3 (2)	25,0 (1)	36,1 (120)
severa (PAPm >55 mmHg)	32,5 (55)	9,0 (9)	16,7 (5)	30,4 (7)	16,7 (1)	0 (0)	23,2 (77)
Total	100 (169)	100 (100)	100 (30)	100 (23)	100 (6)	100 (4)	100 (332)

En la Tabla 8 se presentan los datos del perfil hemodinámico en el CCD con diagnóstico de HP según grupos etiológicos. Encontramos que al clasificar los pacientes la mayoría presentaban perfil precapilar o poscapilar combinado con precapilar mientras que el perfil poscapilar aislado fue un 12,6%.

Tabla 8. Distribución porcentual del perfil hemodinámico de la HP al momento del CCD diagnóstico.

Perfil hemodinámico (PAPm ≥ 25mmHg)	(%) n
Precapilar (PEP ≤ 15 mmHg)	65,3 (171)
Poscapilar aislada (PEP > 15 mmHg, RVP < 3UW*)	12,6 (33)
Poscapilar combinada (PEP > 15 mmHg, RVP ≥ 3UW*)	22,1 (58)
Total de pacientes con datos completos	100 (262)

*3 UW equivalen a 240 dinas/s/cm-5

En la Tabla 9 se presentan los tratamientos vinculados a la HP financiados a través del FNR para pacientes en los que se realizó CCD y diagnóstico de HP, se incluyeron el tratamiento farmacológico (iloprost y bosentán), cirugía cardíaca, corrección de cardiopatía mediante dispositivos, tromboendarterectomias (TE), trasplante cardíaco, pulmonar y hepático. Se destaca que 10 de los 23 pacientes del grupo 4 se realizaron TE (lo que correspondió a 43,5%). De los tres pacientes con HP asociada a

hipertensión portal en uno se llevó a cabo trasplante hepático en el período del estudio. Para cada paciente individual el FNR puede haber financiado más de un tratamiento.

Tabla 9. Distribución porcentual de los tratamientos y procedimientos terapéuticos vinculados a HP financiados por FNR posteriores al CCD con diagnóstico de HP*.

	Todos (n=332) % (n)*
Tratamiento farmacológico (B/I)	26,5 (88)
Cirugías cardíacas	15,7 (52)
Corrección de cardiopatía mediante dispositivos	1,5 (5)
Tromboendarterectomias	3,0 (10)
Trasplante pulmonar	2,4 (8)
Trasplante cardíaco	0,6 (2)
Trasplante hepático	0,3 (1)

* para cada paciente individual se puede haber financiado por el FNR más de un tratamiento
 B: Bosentán, I: Iloprost.

Grupo 1: Hipertensión arterial pulmonar (HAP)

En la Tabla 10 se presentan los datos clínicos, ecocardiográficos y los resultados hemodinámicos correspondientes a los pacientes del grupo 1 de HP, según las diferentes etiologías que integran el grupo. Se destaca que el 30,2% correspondieron a hipertensión arterial pulmonar idiopática (HAPI), el 28,4% a HAP asociada a conectivopatías y el grupo mayor lo constituyó la hipertensión arterial pulmonar asociada a cardiopatías congénitas (HAPCC), representando el 37,3% de todos los pacientes del grupo 1. Los 7 pacientes restantes se agruparon en "otros" (4,1%) incluyendo las etiologías menos frecuentes (3 pacientes con HAP vinculada a hipertensión portal, 3 respondedores a largo plazo a antagonistas del calcio y 1 paciente con HAP por fármacos y toxinas).

El predominio del sexo femenino fue más marcado en la hipertensión arterial pulmonar asociada a enfermedades del tejido conectivo 83,3% y en la HAPI 80,4% frente al 65,1% de mujeres en la hipertensión arterial pulmonar asociada a HAPCC y al 57,1% en el grupo de otros

respectivamente. La media de edad fue un poco más elevada para la HAP asociada a conectivopatías con 58,4 años (Tabla 10).

Con respecto a los elementos clínicos reportados con más frecuencia al momento del CCD diagnóstico, en los pacientes del grupo 1 fue un poco más frecuente el síncope (8,9%) respecto al 5,7% del total de HP. Del total de 19 pacientes con síncope 15 (79%) eran del G1 y dentro de estos 9, el 60% tenían HAPI (Tablas 6 y 10).

La distribución según CF de la OMS fue similar entre el grupo 1 y la población total en estudio (Tabla 6). La mayor parte de los pacientes se clasificaron como CF III (46,1%), proporción que fue algo más elevada en el subgrupo de pacientes con HAP asociada a conectivopatías (66,7%). Sólo el 19,6% de los pacientes presentaban actividad irrestricta según la escala funcional de Karnofsky (Tabla 10).

La función sistólica del ventrículo derecho (VD) se encontraba disminuida en el 34,3% de los casos, disfunción que estaba más presente en el subgrupo con HAPI (52 %) que en el resto. La presencia de derrame pericárdico fue levemente más frecuente el G1 (7,7%) respecto del total de pacientes (4,8%) con HP. De los 16 pacientes con derrame pericárdico, 13 (81,3%) eran del G1 y dentro de estos el 54% (7) tenían HAP asociada a conectivopatías (Tablas 6 y 10).

Se realizó test de vasoreactividad al 57,4 % de los pacientes del G1 fundamentalmente a los subgrupos de HPAI y otros con 84,3% y 71,4% respectivamente. Los pacientes con resultados positivos fueron 24,2% (23) y los subgrupos con mayor porcentaje de positividad la HAP asociada a conectivopatías 37,5% y otros con 60% (Tabla 10).

Tabla 10. Características de los pacientes del G1 según clasificación etiológica.

	G1 (n=169)	Idiopática (n=51)	Asociadas a conectivopatías (n=48)	Asociadas a cardiopatías congénitas (n=63)	Otros & (n=7)
Sexo femenino % (n)	74,6 (126)	80,4 (41)	83,3 (40)	65,1 (41)	57,1 (4)
Edad en años media (DE), min y max, (n=169)	50,1 (15,9) 20-83	45,2 (15,0) 20-81	58,4 (15,2) 22-83	48,7 (15,6) 20-80	41,3 (7,7) 27-49
Situación clínica					
-asintomático	3,6 (6)	0,0 (0)	0,0 (0)	9,5 (6)	0,0 (0)
-síncope	8,9 (15)	17,7 (9)	2,1 (1)	4,8 (3)	28,6 (2)
-dolor torácico	11,2 (19)	13,7 (7)	20,8 (10)	1,6 (1)	14,3 (1)
-fatigabilidad	39,1 (66)	39,2 (20)	39,6 (19)	38,1 (24)	42,8 (3)
-síntomas de ICD	20,7 (35)	11,8 (6)	29,2 (14)	19,1 (12)	42,8 (3)
-disnea	64,5 (109)	78,4 (40)	70,8 (34)	47,6 (30)	71,4 (5)
-CF OMS sin dato	23,1 (39)	15,7 (8)	18,7 (9)	31,7 (20)	28,6 (2)
I	3,6 (6)	3,9 (2)	2,1 (1)	4,8 (3)	0,0 (0)
II	20,1 (34)	35,3 (18)	4,2 (2)	20,6 (13)	14,3 (1)
III	46,1 (78)	37,3 (19)	66,7 (32)	38,1 (24)	42,8 (3)
IV	7,1 (12)	7,8 (4)	8,3 (4)	4,8 (3)	14,3 (1)
Karnofsky, Actividad irrestricta % (n)	19,6 (30)	14,9 (7)	13,3 (6)	27,8 (15)	28,6 (2)
Ecocardiograma					
-PSAP (mmHg), media (DE) (n=130)	75,7 (22,1)	82,5 (21,2)	70,0 (19,6)	72,0 (22,9)	92,4 (22,8)
-TAPSE (mm), media (n=81)	17,1 (5,2)	16,7 (5,6)	16,8 (4,8)	18,1 (5,2)	15,3 (4,8)
-FSVD disminuida	34,3 (58)	52,9 (27)	33,3 (16)	22,2 (14)	14,3 (1)
-derrame pericárdico	7,7 (13)	5,88 (3)	14,6 (7)	3,17 (2)	14,3 (1)
Hemodinamia					
PAPm (mmHg), media (DE) (n=169)	49,3 (17,1)	54,3 (10,5)	47,7 (17,2)	46,5 (20,6)	49,9 (15,2)
PADm (mmHg), media (DE) (n=149)	10,1 (8,9)	7,9 (4,5)	11,8 (13,6)	11,0 (5,3)	8,7 (2,4)
PEP (mmHg), media (DE) (n=132)	9,7 (8,9)	7,9 (4,5)	11,8 (13,6)	9,4 (6,3)	8,7 (2,4)
IC (L/min/m ²), media (DE) (n=169)	2,0 (1,3)	1,9 (0,8)	2,1 (1,2)	1,9 (1,7)	2,7 (1,6)
GC (L/min), media (DE) (n=169)	3,3 (2,1)	3,1 (1,6)	3,5 (2,0)	3,1 (2,4)	4,9 (2,4)
RVP (dinas/s/cm ⁻⁵), media (DE) (n=169)	753,9 (713,3)	899,2 (531,0)	975,3 (837,3)	426,0 (646,2)	727,3 (567,5)
SVO ₂ (%), media (DE)	67,9 (13,4)	61,5 (9)	62,1 (13,5)	76,7 (11,8)	67,7 (8,8)
Test vasorreactividad					
-Realizado, % (n)	57,4 (97)	84,3(43)	52,1 (25)	38,1 (24)	71,4 (5)
-Positivo, % (n)	24,2 (23)	14,3 (6)	37,5 (9)	20,8 (5)	60,0 (3)

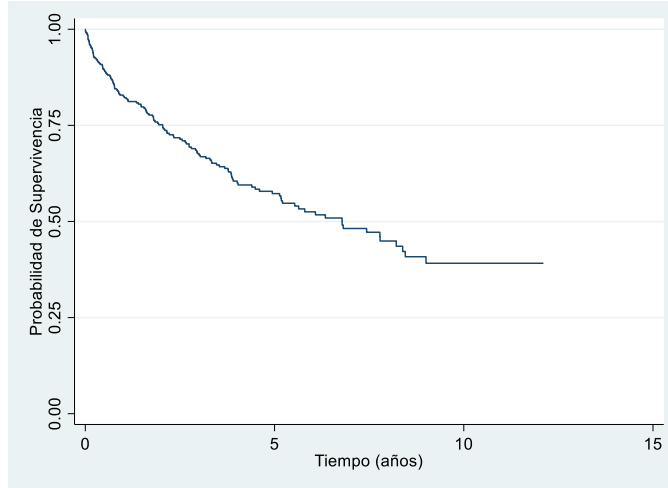
DE: desvío estándar. ICD: insuficiencia cardíaca derecha. CF OMS: clase funcional de la Organización Mundial de la Salud. PSAP: presión sistólica en arteria pulmonar. TAPSE: excursión sistólica del plano anular tricuspídeo, por sus siglas en inglés: *tricuspid annulus plane systolic excursion*. FSVD: función sistólica del ventrículo derecho. PAPm: presión de arteria pulmonar media. PADm: presión de aurícula derecha media. PEP: presión de enclavamiento capilar pulmonar, IC: índice cardíaco. GC: gasto cardíaco. RVP: resistencia vascular pulmonar. SVO₂ saturación venosa mixta en la arteria pulmonar. & Otros corresponde a 3 pacientes con hipertensión portal, 3 respondedores a calcioantagonistas y 1 inducida por fármacos.

Supervivencia libre de muerte o trasplante en la población con HP

A continuación, se presenta la curva de supervivencia para pacientes con CCD y diagnóstico de HP (Gráfico 2). Se destaca que la mediana de seguimiento fue de 5,11 años (IC95%: 4,34 - 5,45) y la mediana de

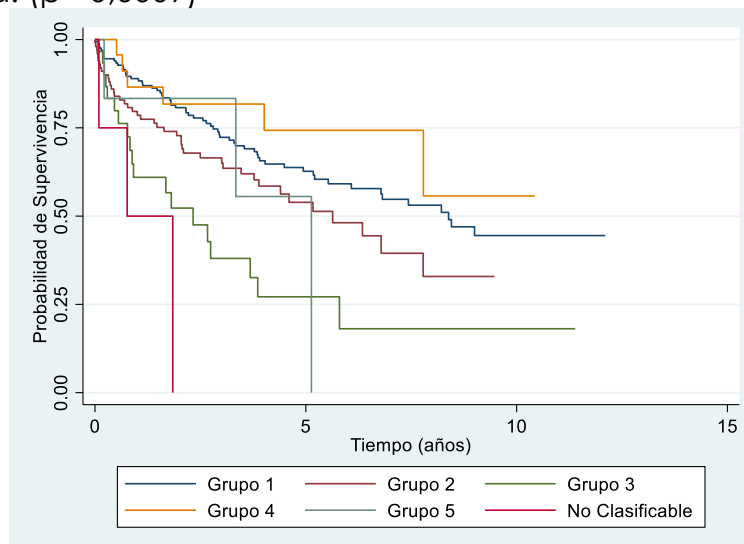
supervivencia global fue de 6,8 años con un intervalo de confianza (IC) al 95% de 5,2 a 8,4 años.

Gráfico 2. Supervivencia para pacientes con CCD y diagnóstico de HP.



En el Gráfico 3 se presentan las curvas de supervivencia de los pacientes con CCD y diagnóstico de HP según los grupos etiológicos de la OMS. Se destaca que la peor supervivencia de los pacientes corresponde al grupo 3 y a los no clasificables.

Gráfico 3. Supervivencia de pacientes con HP según clasificación etiológica. ($p=0,0009$)



En la Tabla 11 se presentan las medianas de supervivencia para todos ellos, destacando que en el G4 la misma no se pudo obtener dado que al momento del fin de seguimiento más del 50% de los pacientes se encontraban vivos. En la mayoría tampoco fue posible calcular el límite

superior del IC de confianza al 95% excepto para el grupo 3 con una mediana de SV de 2,3 años e IC95% 0,8-3,9 años, que fue significativamente menor que la de los grupos 1 ($p=0,0001$) y 4 ($p=0,002$).

Tabla 11. Mediana de supervivencia en años según grupo etiológico ($p=0,0009$)

Grupo etiológico	Mediana de supervivencia (años)	IC 95% (LI -LS)
G1	8,4	5,5-*
G2	5,6	3,8-*
G3	2,3	0,8-3,9
G4	-	4,0-*
G5	5,1	0,2-*
No clasificable	0,8	0,1-*
Todos	6,8	5,2-8,4

IC: intervalo de confianza, LI: límite inferior, LS: límite superior.

*indica que el límite superior no pudo ser estimado.

En la Tabla 12 se muestra la supervivencia a 1, 3 y 5 años para cada uno de los grupos etiológicos de HP. La supervivencia al año para el conjunto de la población con CCD diagnóstico de HP fue de 83% y a 5 años de 57%, con cifras que variaron entre 27% para el grupo 3 y 74% para el grupo 4.

Tabla 12. Supervivencia a 1, 3, 5 y 10 años según etiología.

Grupo etiológico (OMS)	Tiempo años	Supervivencia %	IC al 95%
G1	1	89	83-93
	3	72	64-79
	5	63	54-70
	10	44	33-55
G2	1	80	70-86
	3	66	56-75
	5	54	42-65
	10	-	-
G3	1	61	40-76
	3	38	19-57
	5	27	11-47
	10	18	4-40
G4	1	86	64-95
	3	83	58-93
	5	74	47-89
	10	56	18-82
G5	1	83	27-97
	3	83	27-97
	5	56	7-88
	10	-	-
No clasificable	1	50	6-84
	3	-	-
	5	-	-
	10	-	-
Todos	1	83	78-87
	3	68	62-73
	5	57	51-63
	10	39	31-47

IC: intervalo de confianza

La mediana de supervivencia para cada categoría de clase funcional de HP se presenta en la Tabla 13, con excepción de la CFI que no se pudo obtener dado que no fallecieron el 50% de los pacientes en el momento de finalización del estudio. Las medianas de supervivencia de las clases III y IV fueron las más bajas con 4,5 y 3,7 años respectivamente.

Tabla 13- Mediana de supervivencia en años según clase funcional ($p=0,0075$).

Clase funcional	Mediana de supervivencia (años)	IC 95% (LI -LS)
Sin clasificar	7,8	3,5 - *
CFI	-	5,1 - *
CFII	8,4	6,8 - *
CFIII	4,5	3,0 - 6,3
CFIV	3,7	1,1 - *
Total	6,8	5,2 - 8,4

IC: intervalo de confianza, LI: límite inferior, LS: límite superior * indica que el límite superior no pudo ser estimado

En la Tabla 14 se muestra la mediana de supervivencia en años según el grado de severidad de HP de acuerdo a valores de PAPm, sin diferencias significativas para las distintas categorías.

Tabla 14. Mediana de supervivencia en años según severidad de la PAPm ($p=0,269$).

Severidad de PAPm	Sujetos en riesgo	Mediana de supervivencia (años)	IC 95% (LI -LS)
Leve	135	6,4	4,4 - *
Moderada	118	6,1	3,2 - 8,4
Severa	76	7,8	3,9 - *
Total	329	6,7	5,1 - 8,4

IC: intervalo de confianza, LI: límite inferior, LS: límite superior * indica que el límite superior no pudo ser estimado.

En la Tabla 15 se observa que los pacientes con perfil precapilar presentan una mediana de supervivencia mayor que los que se presentan con perfil poscapilar.

Tabla 15. Mediana de supervivencia en años según perfil hemodinámico de la HP ($p=0,04$).

Perfil hemodinámico (n 260)	Mediana de supervivencia (años)	IC 95% LI -LS
Precapilar	8,4	6,8 - *
Poscapilar aislada	4,0	2,1 - *
Poscapilar combinada	4,4	2,1 - *
Total	7,4	5,1 - *

IC: intervalo de confianza, LI: límite inferior, LS: límite superior * indica que el límite superior no pudo ser estimado.

Se realizó un análisis multivariado con modelo de riesgo proporcional de Cox para los pacientes con CCD y diagnóstico de HP (Tabla 16). El G4 (grupo de referencia) tiene significativamente menor riesgo de muerte que las categorías 3, 5 y aquellos que no se pudieron clasificar. Respecto

a las categorías de severidad de la HP según cifras de PAPm se destaca que aquellos clasificados como HP moderada y severa tienen mayor riesgo de muerte que aquellos con cifras de HP leve.

Por otra parte, como factores de riesgo para mortalidad quedaron también retenidos en el modelo: el sexo masculino, la edad, la presencia de elementos clínicos de ICD y el derrame pericárdico en el ecocardiograma.

Tabla 16. Modelo de Cox Factores de riesgo de muerte en pacientes con HP.

Variabes	HR	IC 95 %	Valor p
Sexo M	1,6	1,1 – 2,3	0,010
Edad	1,0	1,0 – 1,1	0,000
Grupo1°	1,8	0,8 – 4,3	0,162
Grupo2°	2,0	0,8 – 4,8	0,119
Grupo3°	5,2	2,4 – 13,4	0,001
Grupo5°	4,5	1,1 – 18,5	0,037
No clasificable	7,8	1,9 – 32,5	0,005
Derrame pericárdico	2,6	1,3 – 5,2	0,008
PAPm moderada (40 – 54,9mmHg)*	2,0	1,4 – 3,1	0,000
PAPm severa (≥ 55 mmHg)*	1,8	1,1 – 3,0	0,012
Elementos clínicos ICD	2,1	1,4 – 3,1	0,000

° Categoría de referencia: Grupo 4 de HP, *categoría de referencia PAPm leve.

Supervivencia libre de muerte o trasplante en la población con HAP (G1)

En la Tabla 17 se muestran las medianas de supervivencia en años para pacientes del G1, podemos observar que la misma fue menor para los pacientes del subgrupo con HAP asociada a conectivopatías: 3,9 años (IC95% 2,6-*) pero esta diferencia no alcanzó la significancia estadística ($p=0,109$).

Tabla 17. Mediana de supervivencia pacientes G1 ($p=0,109$)

Grupo etiológico	Mediana de supervivencia (años)	IC 95% LI -LS
Idiopática	8,2	3,5-*
Asociada a conectivopatías	3,9	2,6-*
Asociadas a cardiopatías congénitas	-	6,8-*
Otros	9,0	0,5-*
Todos G1	8,4	5,5-*

IC: intervalo de confianza, LI: límite inferior, LS: límite superior * indica que el límite superior no pudo ser estimado.

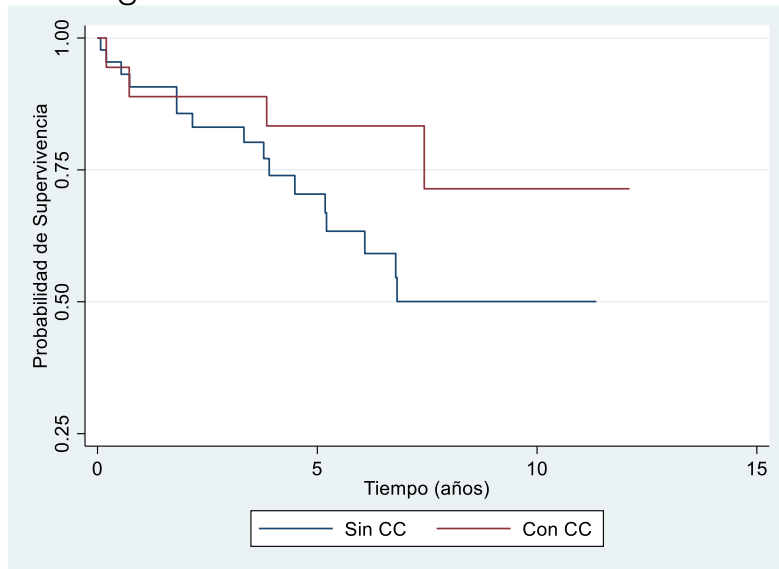
En la Tabla 18 se presenta la supervivencia para las diferentes etiologías del G1 a 1, 3, 5 y 10 años. La supervivencia al año para el G1 fue de 89% y es similar en todos los subgrupos con valores de 88, 89, 90 y 86%. Encontrando una supervivencia a 5 años del 63% para todos los pacientes con CCD derecho diagnóstico de HP del G1, al comparar entre las diferentes etiologías del grupo se destaca que la supervivencia a 5 años varió entre 43% para aquellos con HP asociada a conectivopatías y 75% para aquellos con cardiopatías congénitas.

Tabla 18. Supervivencia a 1, 3, 5 y 10 años según etiología del G1

Grupo etiológico (OMS)	Tiempo (años)	Supervivencia (%)	IC 95%
Idiopática	1	88	75-94
	3	74	58-84
	5	62	44-75
	10	28	8-53
Asociada a conectivopatías	1	89	75-95
	3	51	33-66
	5	43	26-60
	10	43	26-60
Asociadas a cardiopatías congénitas	1	90	79-95
	3	85	73-92
	5	75	61-84
	10	56	40-71
Otros G1	1	86	33-98
	3	69	21-91
	5	69	21-91
	10	-	-
Todo los G1	1	89	83-93
	3	72	64-79
	5	63	54-70
	10	44	33-55

En el Gráfico 4 se presentan los datos de supervivencia para pacientes pertenecientes al grupo 1, que presentan como etiología la cardiopatía congénita, según la realización de cirugía cardíaca financiada por el FNR en la evolución. Se observa una mayor supervivencia en aquellos con cirugía cardíaca.

Gráfico 4. Supervivencia en G1 con cardiopatías congénitas según realización de cirugía cardíaca o no.



En el Gráfico 5 se presenta la supervivencia de los pacientes en el grupo 4 según la realización de tromboendarterectomía financiada por el FNR. Se puede observar un marcado descenso de la supervivencia durante el primer año para los pacientes en quienes se realizó el procedimiento, sin muertes en el seguimiento posterior al año en este grupo. En el grupo que no se realizó tromboendarterectomía no se observó mortalidad durante el primer año (Tabla 19). Al analizar los pacientes fallecidos que se realizaron tromboendarterectomía dentro del G4 se observa que fallecieron 3 pacientes, dos de ellos en el primer mes tras el procedimiento y un paciente a los 5 meses del mismo. No se registraron muertes en los restantes 7 pacientes en el seguimiento.

Gráfico 5. Supervivencia de pacientes del G4 según realización de tromboendarterectomía.

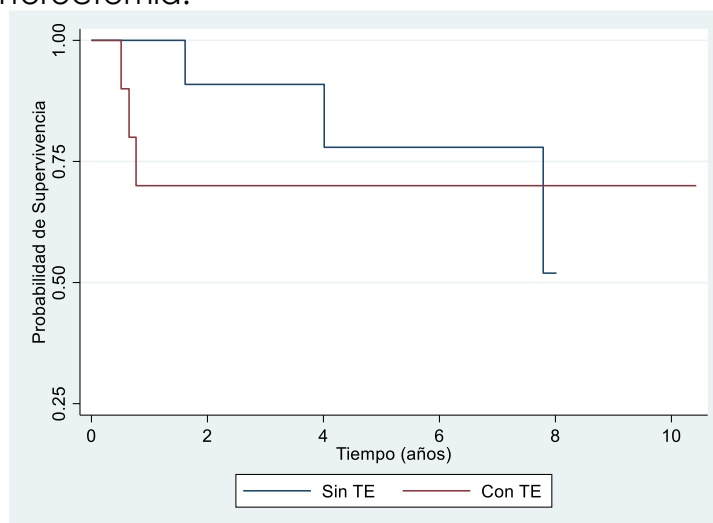


Tabla 19. Supervivencia a 1, 3, 5 y 10 años según realización de tromboendarterectomía en el G4

Grupo 4	Tiempo años	Supervivencia (%)	IC 95%
Sin TE	1	100	-
	3	91	51 - 99
	5	78	35 - 94
	10	-	-
Con TE	1	70	33 - 89
	3	70	33 - 89
	5	70	33 - 89
	10	-	-
todos	1	86	64-95
	3	83	58-93
	5	74	47-89
	10	56	18-82

TE: tromboendarterectomía

Se realizó un análisis multivariado utilizando el modelo de riesgo proporcional de Cox para los pacientes del G1 (Tabla 20). Se identificó como factor protector a la saturación venosa de O₂ y como factores de riesgo para mortalidad quedaron retenidos en el modelo: la edad, la presencia elementos clínicos ICD y el derrame pericárdico en el ecocardiograma.

Tabla 20. Modelo de Cox de mortalidad en pacientes del G1.

Variables	HR	IC 95 %	Valor p
Edad	1,10	1,00 – 1,10	0,000
Derrame pericárdico	2,60	1,00 – 6,60	0,048
SVO ₂	0,97	0,95 – 0,99	0,010
Elementos clínicos ICD	2,60	1,30 – 3,10	0,003

HR: Hazard ratio.

SVO₂: Saturación venosa mixta en la arteria pulmonar. ICD insuficiencia cardíaca derecha

DISCUSIÓN

La hipertensión pulmonar como una unidad temática en sí misma no había sido evaluada anteriormente por la Unidad de Evaluación en un informe de estas características. El abordaje del tema es complejo y la presente evaluación representa la primera parte del mismo. En una segunda parte se profundizará sobre aquellos pacientes bajo tratamiento específico para hipertensión arterial pulmonar bajo cobertura del FNR.

Hemos visto un incremento progresivo del número de procedimientos de CCD realizados en los diferentes períodos considerados dentro del presente estudio, con una duplicación en el último período (2019-2022) respecto al primero (años 2011 al 2014).

La frecuencia de complicaciones (1,5%) en los CCD fue algo superior a lo reportado en la literatura (1,1% con un IC al 95% entre 0,6 y 1,3 %); y, la mortalidad vinculada al CCD (0,51%) fue marcadamente mayor a lo reportada en la literatura (0,055% con un IC95% de 0,01 a 0,099%).⁽⁶⁾

Como se destacó en la metodología los trabajos que reportan casos de HP diagnosticados por CCD presentan una subestimación en la incidencia. Por otra parte, la mayoría de los trabajos presentan la misma dificultad al estimar la incidencia.

Concomitantemente al aumento de los CCD se constató un aumento del número diagnósticos de HP, pasando de un número total de 78 a 141 en

los diferentes períodos considerados. Así, la tasa de diagnósticos en nuestra población aumentó marcadamente, pasando de 5,7 casos/millón habitantes a 10 casos/millón de habitantes. Estos datos son acordes con lo reportado en otros países, como en el registro irlandés que en el período de 2010 a 2020 reporta una incidencia anual de 7,93 casos por millón de habitantes (IC95% 5,4 – 10,46) lo que se asemeja a la cifra global de tasa de diagnóstico en nuestra población que fue de 7,94/millón habitantes en todo el período.⁽²¹⁾ Cabe mencionar que el mayor aumento correspondió a pacientes catalogados como grupo 2. Estos datos son concordantes con lo reportado en la literatura, observándose en diferentes registros un aumento de los diagnósticos de HP y un predominio del crecimiento del G2.^(22,23)

El porcentaje de CCD diagnósticos de HP fue de 56,7% (332 diagnósticos en 586 CCD realizados); lo que, aunado a la tasa de diagnóstico en nuestro medio, sugiere un alto índice de sospecha clínica. En este sentido, un registro colombiano de pacientes, en quienes se realizó CCD confirmó el diagnóstico de HP en 95,6% de los sujetos estudiados utilizando un valor de PAPm ≥ 20 mmHg.⁽⁷⁾ Si bien el punto de corte utilizado en la presente cohorte para el diagnóstico de HP fue mayor (PAPm ≥ 25 mmHg) considerando el total de procedimientos realizados en el período que presentaron PAPm ≥ 20 mmHg en nuestros pacientes observamos que correspondieron apenas al 65% del total.

En cuanto a las características de los pacientes de la cohorte con diagnóstico de HP se destaca que la proporción de pacientes procedentes del interior del país fue menor a la distribución de la población (45,8% en la presente cohorte respecto a 60% según datos del Instituto Nacional de Estadística).⁽²⁰⁾ En cuanto a la cobertura del subsector privado de salud la proporción de pacientes fue discretamente superior (61,5%) a la proporción correspondiente a nivel nacional (59,4% para el 2018).⁽²⁴⁾ Se observa un predominio de mujeres que alcanzó el 65,7% en la presente cohorte, similar a lo reportado en otros estudios. La

media de edad fue de 53,8 años valor que se ubica en el rango inferior de lo reportado, lo que probablemente se vincule a la gran proporción de pacientes de G1 de nuestra cohorte.^(21,23,25-28)

Al clasificar los pacientes según el perfil hemodinámico la mayoría presentaban perfil precapilar (65,3%) o poscapilar combinado con precapilar (22,1%). Estos resultados son diferentes a los reportados en la serie de casos de CCD de Colombia, con resultados de 26.1% y 42% respectivamente, y probablemente se vincule a diferencias en las proporciones de los grupos etiológicos de la OMS en ambas cohortes.⁽⁷⁾

La hipertensión pulmonar constituye una entidad que engloba un número diverso y muy variado de patologías con características epidemiológicas, clínicas y pronósticas también muy diferentes. En ese sentido se estima a nivel mundial que el 1% de la población presenta HP, cifra que llega al 10% en la población mayor de 65 años.⁽²²⁾ La importancia e implicancia diagnóstica de la confirmación mediante CCD de la HP en esta gama de patologías es variada. Así, en los grupos 2 y 3 que corresponden a los más prevalentes a nivel mundial es habitual que no se requiera de la misma para el manejo terapéutico o pronóstico. Esto se refleja en los resultados de los diferentes registros procedentes de otros países que incluyen proporciones variadas de los distintos grupos etiológicos.^(21-23,25,26,28)

En nuestra cohorte el predominio de diagnósticos dentro del grupo 1 de la OMS alcanzó el 50,9% del total de CCD diagnósticos de HP. Al comparar con los resultados reportados por otros registros, se destacan hallazgos similares a los registros de Emiratos Árabes (50,6%) y Suiza (50,8%); y cercanos a lo reportado en Reino Unido (44,5%), Alemania (39,3%) e Irlanda (33%).^(21,25,26,28,29) Es probable que en nuestra cohorte el evidente predominio del G1 se deba a un sesgo de selección vinculado, al menos en parte, a los criterios establecidos en la normativa de

cobertura del FNR. De todos modos, se destaca que en los últimos años ha aumentado la proporción de pacientes del G2 en nuestra cohorte.

Al analizar globalmente la evidencia disponible, observamos que el G1 es sobre el que existen más registros y publicaciones. En nuestra cohorte la tasa de diagnóstico calculada para este grupo corresponde a 5,39 casos por millón de adultos, cifra que se encuentra en el intervalo de los valores descritos en la literatura (entre 1,1 y 7,6 casos por millón de adultos).^(9,28,30-34) En nuestra cohorte, dentro del G1, el primer lugar en frecuencia lo ocupa la HAP asociada a cardiopatías congénitas (37,3%), seguido de la HAPI (30,2%) e HAP asociada a conectivopatías (28,4%). Estas cifras difieren a las encontradas en otros registros, donde las proporciones de cada subgrupo son variables en general, pero en la mayoría (en regiones donde no es endémica la esquistosomiasis) la HAPI es el subtipo más común (39-60%), seguida de HAP asociada a enfermedad del tejido conectivo (15-30%) y la HAP asociada a cardiopatías congénitas (10-23%).^(31,34-37) Pensamos que estas diferencias podrían estar vinculadas a mayor índice de sospecha y tamizaje en la HAP asociada a cardiopatías congénitas y conectivopatías en nuestro medio.

La población del G1 comprendida en el estudio presentó una media de edad de 50,1 años y 74,6% de los diagnósticos correspondieron a mujeres, valores que se encuentran dentro de lo esperado para patologías que afectan principalmente a sujetos jóvenes (33 a 67 años) y en su mayoría mujeres (58 a 83%).^(21,22,28,31,35)

La supervivencia global libre de trasplante para toda la cohorte fue de 83% (IC95% 78-87) a 1 año, 68% (IC95% 62-73) a los 3 años y 57% (IC95% 51-63) a los 5 años. Son pocos los registros que informan resultados de HP incluyendo todos los grupos etiológicos en forma conjunta. Estos datos, son poco comparables con otros registros dadas las diferentes proporciones de los grupos etiológicos teniendo en cuenta que cada

etiología conlleva un pronóstico distinto.^(21,22,25,26,28) Teniendo en cuenta estas dificultades, se destaca que los datos de la presente cohorte con una supervivencia a 1 año de 83% y a 3 años de 68% es comparable a lo reportado por el grupo de Alemania (85,5% y 66,7% respectivamente) y Suiza (84 y 64 % a 1 año y 3 años); así como, superiores a las reportadas por el registro canadiense (63,6% al año y 36,6% a 3 años), aunque en su población predominaron los pacientes de los grupos 2 y 3, que fueron los que presentaron peor pronóstico.^(23,25,28)

Dentro de nuestra cohorte el G1 presentó una mediana de supervivencia de 8,4 años, con supervivencia de 89%, 72% y 63% a 1, 3 y 5 años respectivamente. La supervivencia de los pacientes con HP del G1 ha mejorado sustancialmente desde la introducción de los tratamientos específicos para hipertensión pulmonar. Según el reporte del National Institute of Health (NIH) de EEUU de 1991 de pacientes con HAP (G1) la mediana de supervivencia fue de 2,8 años con valores de supervivencia de 68% al año y 34% a 5 años.⁽³⁸⁾ Datos posteriores, de registros, que incluyen pacientes bajo tratamiento específico, como sería nuestro caso, muestran que la supervivencia pasó a tener valores entre 82-96% al año, 55-84% a 3 años y 58-61% a los 5 años, siendo comparables con los de nuestra población.^(22,28,32)

En lo que respecta a la supervivencia de pacientes con cardiopatía congénita se observó una mejor supervivencia en aquellos que fueron intervenidos quirúrgicamente respecto a aquellos que no lo fueron. Y en los pacientes del G4, aunque el número es muy bajo, se observó que los pacientes tromboendarterectomizados no presentaron globalmente mejor supervivencia que aquellos sin tratamiento con tromboendarterectomía, evidenciando una mortalidad más elevada en los primeros meses posteriores al tratamiento, aunque sin mortalidad en los años subsiguientes. Sería necesario realizar estudios dirigidos para poder sacar conclusiones adecuadas en lo que respecta al tratamiento,

dado que dicho análisis excede el propósito y las posibilidades del presente informe de evaluación.

Se han descrito varios factores que se asocian a mal pronóstico, estudiados fundamentalmente en el grupo 1 (HAP) y que han dado lugar a varios modelos de riesgo validados. Incluyen, entre otras, características clínicas, ecocardiográficas y hemodinámicas.⁽⁴⁾ Otros factores de riesgo de mortalidad conocidos son: el sexo masculino, la edad (>50 - 60 años)^(33,39) y la existencia de algunas comorbilidades.^(4,40) Por otro lado, no se ha visto que los valores de la PAPm tengan implicancia pronóstica de entidad, salvo en respondedores a la prueba de vasodilatación aguda.⁽⁴¹⁾ Otro aspecto a considerar al analizar la supervivencia es que algunas etiologías se asocian con peor pronóstico, como son: HAP asociada a conectivopatías, HAP hereditaria e HAP portopulmonar.⁽⁴²⁾ En el presente estudio, considerados globalmente los pacientes con CCD diagnóstico de HP los factores de riesgo para mortalidad fueron: el sexo masculino, la edad, la presencia de elementos clínicos de ICD y el derrame pericárdico en el ecocardiograma. Respeto a las categorías de severidad de la HP según cifras de PAPm se destaca que aquellos clasificados como HP moderada y severa tienen mayor riesgo de muerte que aquellos con cifras de HP leve. En cuanto a las etiologías en nuestra población el G4 tuvo significativamente menor riesgo de muerte que las categorías 3, 5 y aquellos que no se pudieron clasificar, sin diferencias significativas con los grupos 1 y 2.

Para los pacientes del G1 se identificó como factor protector a la saturación venosa de O₂ y como factores de riesgo para mortalidad la edad, la presencia elementos clínicos ICD y el derrame pericárdico en el ecocardiograma. Como se mencionó previamente varios de estos factores coinciden con lo reportado en otras series.

Una limitación de nuestro estudio es que contamos con un subregistro de la variable de CF de la OMS (24,7% de pacientes sin dato), variable que

constituye uno de los principales factores pronósticos en reportes previos, tanto al momento del diagnóstico como en el seguimiento.^(4,43) En nuestra cohorte, aunque en el análisis univariado la CF mostró diferencias entre las medianas de supervivencia para las distintas categorías (más bajas en las clases III y IV) al realizar el análisis multivariado la CF no resultó ser un factor pronóstico independiente en nuestra población.

CONCLUSIONES

Desde la incorporación del CCD para su financiación en el FNR se ha duplicado el número de procedimientos y de diagnósticos de HP predominando el G1, con un crecimiento diagnóstico a expensas principalmente del G2.

Nuestros datos de supervivencia concuerdan con lo reportado en la literatura internacional por otras cohortes; siendo los factores pronósticos de mortalidad para HP identificados: edad, sexo masculino, grupo etiológico, elementos clínicos de ICD, derrame pericárdico y la severidad según los valores de PAPm.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fondo Nacional de Recursos. Normativa de Cobertura Estudio Hemodinámico Pulmonar por Cateterismo Cardíaco Derecho [Internet]. 2010 [citado 2023 Feb 14]. Disponible en: https://www.fnr.gub.uy/wp-content/uploads/2012/07/n_cateterismo_derecho.pdf
2. González V, Silvera L, Pereira G, Cichero M, Fernández G, Perna A GR. Hipertensión pulmonar en Uruguay: Experiencia del Fondo Nacional de Recursos en los últimos 10 años. *Rev Uru Med interna*. 2022;1:163-165.
3. Fondo Nacional de Recursos. Normativa de Cobertura Tratamiento de la Hipertensión Arterial Pulmonar 2010, actualizada en 2021 [Internet]. [citado 2022 Feb 14]. Disponible en: https://www.fnr.gub.uy/wp-content/uploads/2012/07/n_trat_hipertension_pulmonar.pdf
4. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension Developed by the Task Force for the Diagnosis and Treatment of (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2022;00:1–114.
5. Coronel LM, Diez M, Lema LR, Lescano AJ, Moris MC, Soracio G y cols. Recomendaciones para la realización de cateterismo cardíaco derecho en hipertensión pulmonar. *Rev Argent Cardiol*. 2022;90(7):1–22.
6. Hoeper MM, Lee SH, Voswinckel R, Palazzini M, Jais X, Marinelli A, et al. Complications of Right Heart Catheterization Procedures in Patients With Pulmonary Hypertension in Experienced Centers. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(12):2546–52.
7. Castaño-Cifuentes O, Clavijo-Moldón AA, Díaz-Betancur JS. Hemodynamic profiles in a series of patients undergoing right heart catheterization. Experience in one center of Medellin, Colombia.

- Arch Cardiol Mex. 2022;92(1):53–9.
8. Hughes RL. Primary Pulmonary Hypertension report on a WHO meeting. Arch Intern Med. 1976;136(12):1354–5.
 9. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2019;53:1801913.
 10. Rich S, Rubin L, Abenhail L. Executive Summary From the World Symposium on Primary Pulmonary Hypertension (Evian, France; September 6–10, 1998). Geneva, Switzerland: World Health Organization. 1998. p. 1–27.
 11. McLaughlin V V., Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR, et al. ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension. A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association Developed in Collaboration With the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. J Am Coll Cardiol. 2009;53:1573–619.
 12. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2013.
 13. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J. 2009;30:2493–537.
 14. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J. 2016;37(1):67–119.
 15. Champion HC, Michelakis ED, Hassoun PM. Comprehensive invasive and noninvasive approach to the right ventricle-pulmonary circulation unit state of the art and clinical and research implications. Circulation. 2009;120(11):992–1007.
 16. Yates JW, Chalmer B, McKegney FP. Evaluation of patients with advanced cancer using the Karnofsky performance status.

- [Internet]. [citado 2017 Nov 21] *Cancer* 1980;45(8):2220–4. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7370963>
17. De Berrazueta Fernández JR. Pulmonary hypertension. Clarifying concepts. *An RANM*. 2021 Aug 31;138(138(02)):137–42.
 18. Hosmer, DW Lemeshow, S May S. *Applied Survival Analysis: Regression Modeling of Time-to-Event Data*. 2nd ed. John Wiley & Sons, Inc.; 2008.
 19. Schemper M, Smith TL. A note on quantifying follow-up in studies of failure time. *Control Clin Trials*. 1996 Aug;17(4):343–6.
 20. INE. Instituto nacional de estadística (INE): estadísticas sociodemográficas [Internet]. [citado 2023 Jul 3]. Disponible en: <https://www.gub.uy/instituto-nacional-estadistica/estadisticas-sociodemograficas>
 21. Cullivan S, Lennon D, Meghani S, Minnock C, McCullagh B, Gaine S. Incidence and outcomes of pulmonary hypertension in the Ireland. *BMJ Open Respir Res*. 2022;9(1):1–8.
 22. Hoepfer MM, Humbert M, Souza R, Idrees M, Kawut SM, Sliwa-Hahnle K, et al. A global view of pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med* 2016;4(4):306–22.
 23. Thiwanka Wijeratne D, Lajkosz K, Brogly SB, Loughheed MD, Jiang L, Housin A, et al. Increasing Incidence and Prevalence of World Health Organization Groups 1 to 4 Pulmonary Hypertension: A Population-Based Cohort Study in Ontario, Canada. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2018;11(2):1–13.
 24. Ministerio de Salud Pública Informe de cobertura poblacional del SNIS según prestador. Área Economía de la Salud 2018. [Internet]. [citado 2022 Nov 1]. Disponible en: [https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/sites/ministerio-salud-publica/files/documentos/publicaciones/Informe Cobertura poblacional del SNIS según prestador 2018.pdf](https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/sites/ministerio-salud-publica/files/documentos/publicaciones/Informe_Cobertura_poblacional_del_SNIS_según_prestador_2018.pdf)
 25. Mueller-Mottet S, Stricker H, Domeninghetti G, Azzola A, Geiser T, Schwerzmann M, et al. Long-term data from the swiss pulmonary hypertension registry. *Respiration*. 2015;89(2):127–40.

26. Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA, Davies C, Hill C, Wild JM, et al. ASPIRE registry: Assessing the Spectrum of Pulmonary hypertension Identified at a. *Eur Respir J.* 2012;39(4):945–55.
27. Deaño RC, Glassner-Kolmin C, Rubenfire M, Frost A, Visovatti S, McLaughlin V V., et al. Referral of patients with pulmonary hypertension diagnoses to tertiary pulmonary hypertension centers: The multicenter RePHerral study. *JAMA Intern Med.* 2013;173(10):887–93.
28. Gall H, Felix JF, Schneck FK, Milger K, Sommer N, Voswinckel R, et al. The Giessen Pulmonary Hypertension Registry: Survival in pulmonary hypertension subgroups. *J Hear Lung Transplant.* 2017;36(9):957–67.
29. Saleh K, Khan N, Dougherty K, Bodi G, Michalickova M, Mohammed S, et al. The First Pulmonary Hypertension Registry in the United Arab Emirates (UAEPH): Clinical Characteristics, Hemodynamic Parameters with Focus on Treatment and Outcomes for Patients with Group 1-PH. *J Clin Med.* 2023;12(5).
30. Leber L, Beaudet A, Muller A. Epidemiology of pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: identification of the most accurate estimates from a systematic literature review. *Pulm Circ.* 2021;11(1).
31. McGoon MD, Benza RL, Escribano-Subias P, Jiang X, Miller DP, Peacock AJ, et al. Pulmonary arterial hypertension: Epidemiology and registries. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62(25): D51–9.
32. Swinnen K, Quarck R, Godinas L, Belge C, Delcroix M. Learning from registries in pulmonary arterial hypertension: Pitfalls and recommendations. *Eur Respir Rev.* 2019;28:190050.
33. Ling Y, Johnson MK, Kiely DG, Condliffe R, Elliot CA, Gibbs JSR, et al. Changing demographics, epidemiology, and survival of incident pulmonary arterial hypertension: Results from the pulmonary hypertension registry of the United Kingdom and Ireland. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186(8):790–6.
34. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: Results from a

- national registry. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(9):1023–30.
35. Lau EMT, Giannoulatou E, Celermajer DS, Humbert M. Epidemiology and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14(10):603–14.
 36. Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG, Krichman AM, Farber HW, Frost AE, et al. Pulmonary arterial hypertension: Baseline characteristics from the REVEAL registry. *Chest*. 2010;137(2):376–87.
 37. Peacock AJ, Murphy NF, McMurrey JJV, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2007;30(1):104–9.
 38. D'Alonzo G, Barst RJ, Ayres S, Bergofsky E, Burndage B, Km D, et al. Survival in patients with pulmonary hypertension: Results from a National Prospective Registry. *Ann Intern Med*. 1991;115(5):343–9.
 39. Benza RL, Miller DP, Barst RJ, Badesch DB, Frost AE, McGoon MD. An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the reveal registry. *Chest*. 2012;142(2):448–56.
 40. McGoon MD, Miller DP. REVEAL: A contemporary US pulmonary arterial hypertension registry. *Eur Respir Rev*. 2012;21(123):8–18.
 41. Sitbon O, Humbert M, Jaïs X, Loos V, Hamid AM, Provencher S, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2005;111(23):3105–11.
 42. Benza RL, Kanwar MK, Raina A, Scott J V, Zhao CL, Selej M, et al. Development and Validation of an Abridged Version of the REVEAL 2.0 Risk Score Calculator, REVEAL Lite 2, For Use in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest*. 2021;159(1):337–46.
 43. Farber HW, Miller DP, Poms AD, Badesch DB, Frost AE, Muros-Le Rouzic E, et al. Five-year outcomes of patients enrolled in the REVEAL registry. *Chest*. 2015;148(4):1043–54.