



XXVIII DIADA PNEUMOLÒGICA  
26 i 27 Març 2010  
Auditori: Palau de Congressos de GIRONA



# Actualització de la bibliografia en **Circulació Pulmonar**

Joan Albert Barberà  
Servei de Pneumologia  
Hospital Clínic de Barcelona

**Girona, 26 de Març de 2010**

Eur Respir J 2009; 34: 888–894  
DOI: 10.1183/09031936.00145608  
Copyright©ERS Journals Ltd 2009



## Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review

G. Kovacs\*, A. Berghold<sup>#</sup>, S. Scheidl\* and H. Olschewski\*

### Revisió sistemàtica:

- 47 publicacions
- 72 poblacions individuals
- 1187 persones sanes (225 dones, 717 homes, 245 NR)
- Estudis amb cateterisme dret
- S'avaluà efecte d'edat, sexe, posició, origen geogràfic i esforç

# Hemodinàmica pulmonar en repòs

**TABLE 1** Haemodynamics at rest (supine)

$\bar{P}_{pa}$ mmHg	14.0±3.3
Systolic $P_{pa}$ mmHg	20.8±4.4
Diastolic $P_{pa}$ mmHg	8.8±3.0
$P_{paw}$ mmHg	8.0±2.9
Heart rate $\text{min}^{-1}$	76±14
Cardiac output $\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$	7.3±2.3
Cardiac index $\text{L}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$	4.1±1.3
PVR $\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$	74±30

Data are presented as weighted mean±weighted sd.  $\bar{P}_{pa}$ : mean pulmonary arterial pressure;  $P_{pa}$ : pulmonary arterial pressure;  $P_{paw}$ : pulmonary arterial wedge pressure; PVR: pulmonary vascular resistance. n=882 healthy volunteers.

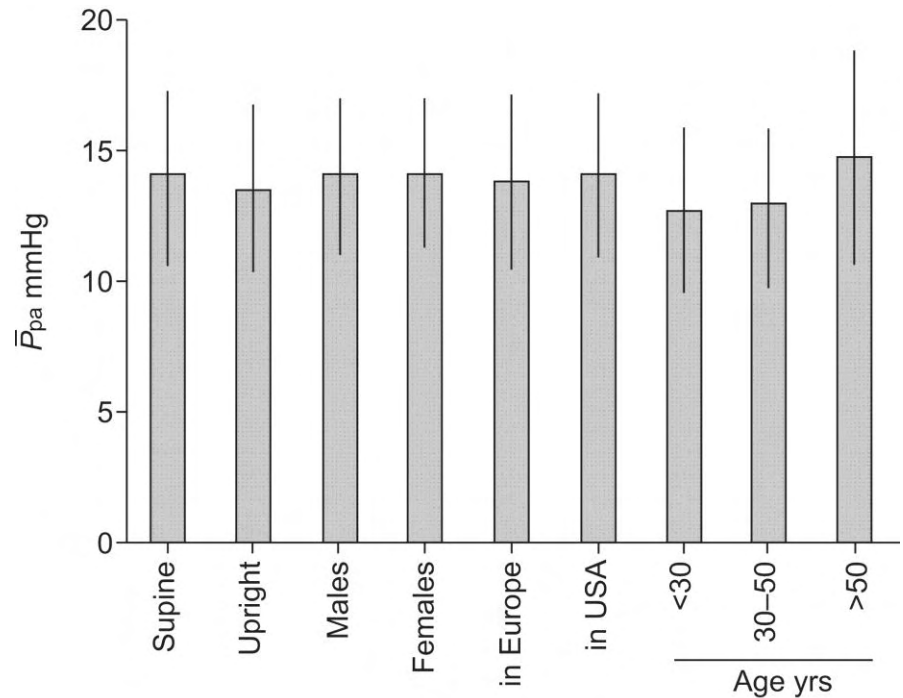
ULN PAPm **20.6 mmHg**

mPAP

Supine 14.0±3.3 mmHg

Upright 13.6±3.0 mmHg

ULN PAPs 29.7 mmHg

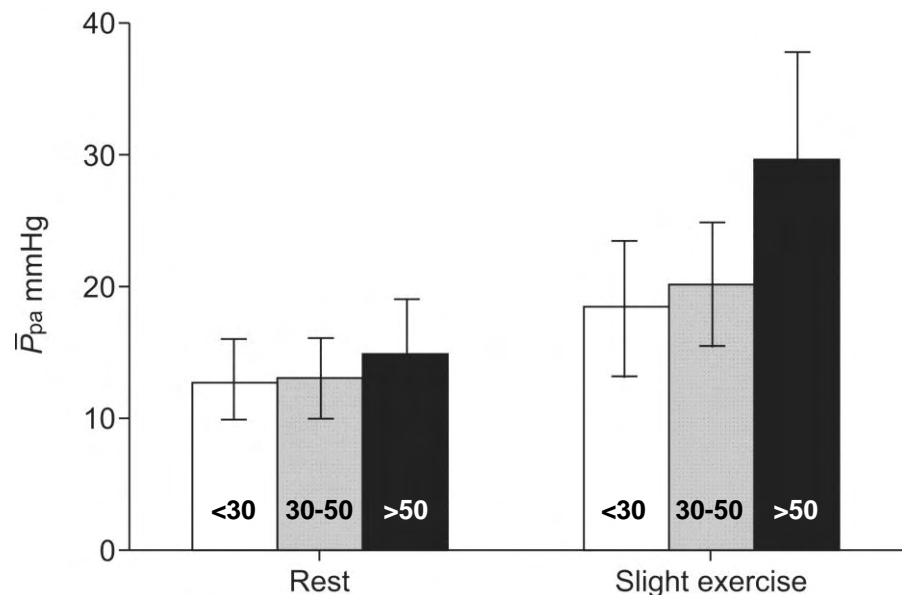


# Hemodinàmica pulmonar durant l'esforç

**TABLE 2** Haemodynamics during upright exercise

	Rest	Slight	Maximal
$\bar{P}_{pa}$ mmHg	13.8 ± 3.1	20.8 ± 4.0	25.6 ± 5.6
$P_{paw}$ mmHg	5.9 ± 2.8	9.1 ± 4.2	14.9 ± 7.9
Heart rate $\text{min}^{-1}$	82 ± 16	103 ± 14	170 ± 14
Cardiac output $\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$	7.4 ± 2.2	14.9 ± 3.9	20.0 ± 3.8

Data are presented as weighted mean ± weighted sd.  $\bar{P}_{pa}$ : mean pulmonary arterial pressure;  $P_{paw}$ : pulmonary arterial wedge pressure. n=193 healthy volunteers.



En l'esforç lleuger, el valor de PAPm depèn de l'edat, sent normal fins 46 mmHg en persones >50 anys.



# CHEST

## Original Research

PULMONARY HYPERTENSION

## Pulmonary Arterial Hypertension

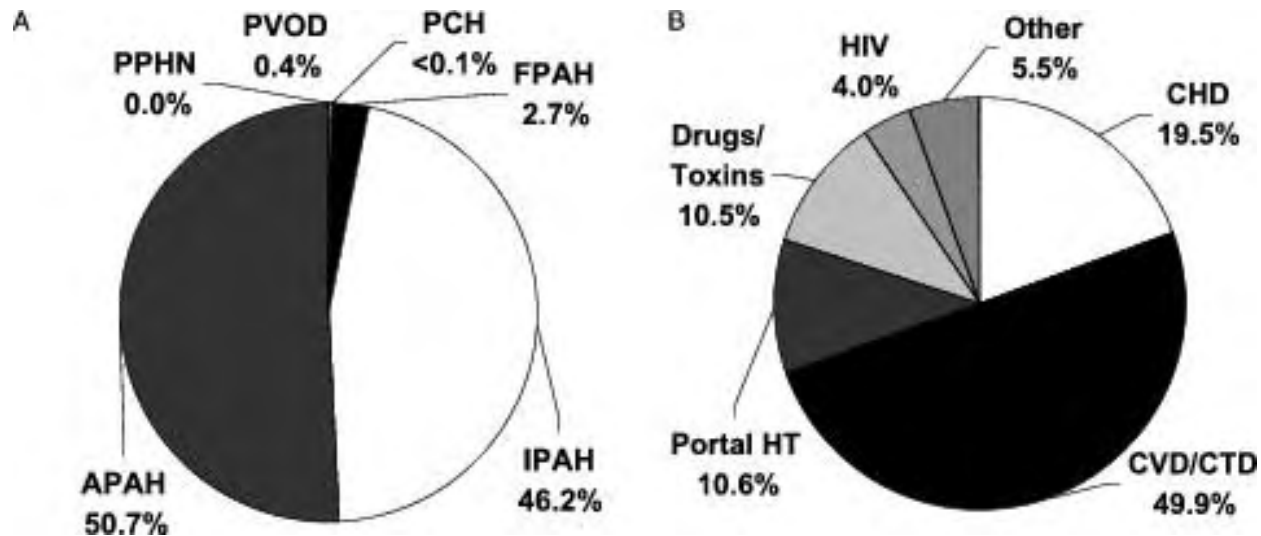
### Baseline Characteristics From the REVEAL Registry

*David B. Badesch, MD, FCCP; Gary E. Raskob, PhD; C. Greg Elliott, MD, FCCP; Abby M. Krichman, BS, RRT; Harrison W. Farber, MD, FCCP; Adaani E. Frost, MD, FCCP; Robyn J. Barst, MD, FCCP; Raymond L. Benza, MD; Theodore G. Liou, MD, FCCP; Michelle Turner, MS; Scott Giles, BA; Kathy Feldkircher, PhD; Dave P. Miller, MS; and Michael D. McGoon, MD, FCCP*

**CHEST 2010; 137(2):376–387**

- 44 centres dels EE.UU.
- 2967 pacients amb HAP registrats entre Març 06-Set 07
- Criteri d'inclusió ampliat: PCWP  $\leq$ 18 mmHg
- No avalua incidència/prevalença
- Avalua tractaments

# Estudi REVEAL



## Aspectes destacats:

- Edat més avançada que en altres registres (53 anys)
- Major proporció de dones (80%)
- Demora important (2.8 anys) entre inici de símptomes i derivació a unitat de referència
- Comorbiditat freqüent: obesitat, HTA, malaltia tiroïdal, MPOC, SAOS
- 41% tractament combinat (sildenafil+bosentan la més freqüent)
- Subgrup amb PCWP 16-18 mmHg: més edat, HTA, SAOS, diabetes, insuf.renal

### **HIV-associated pulmonary arterial hypertension: survival and prognostic factors in the modern therapeutic era**

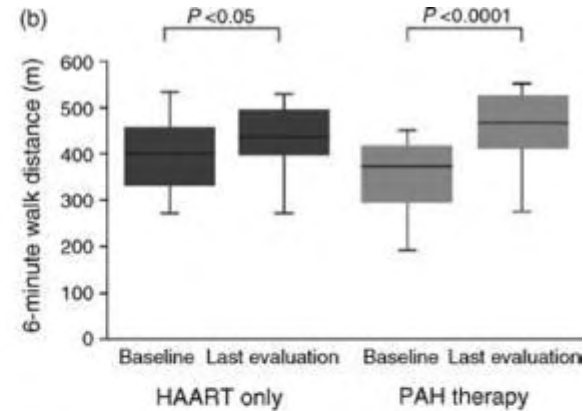
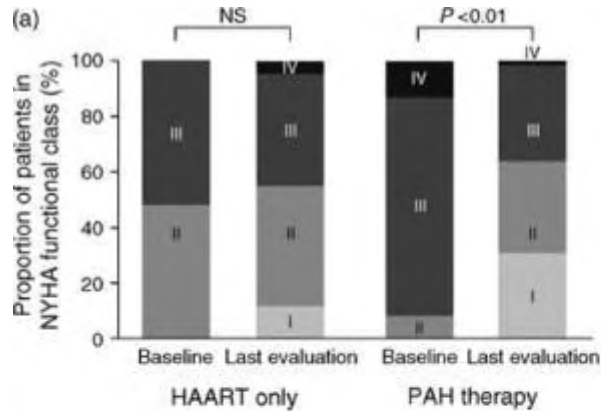
**Bruno Degano<sup>a</sup>, Mathilde Guillaume<sup>b</sup>, Laurent Savale<sup>a</sup>,  
David Montani<sup>a</sup>, Xavier Jaïs<sup>a</sup>, Azzedine Yaici<sup>a</sup>, Jérôme Le Pavec<sup>a</sup>,  
Marc Humbert<sup>a</sup>, Gérald Simonneau<sup>a</sup> and Olivier Sitbon<sup>a</sup>**

*AIDS* 2010, **24**:67–75

- Anàlisi retrospectiu de pacients diagnosticats d'HAP-HIV
- 77 pacients consecutius
- Al diagnòstic:
  - 81% TARGA
  - 79% CD4 >200 cel/uL
  - 49% càrrega viral indetectable
- Tots van rebre TARGA independentment de l'estat HIV
- Tractament específic HAP en 50 pacients

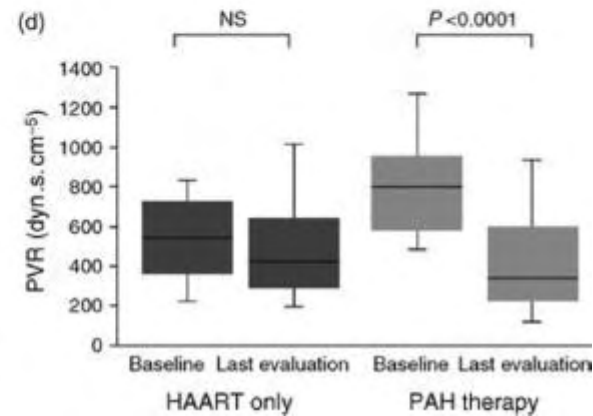
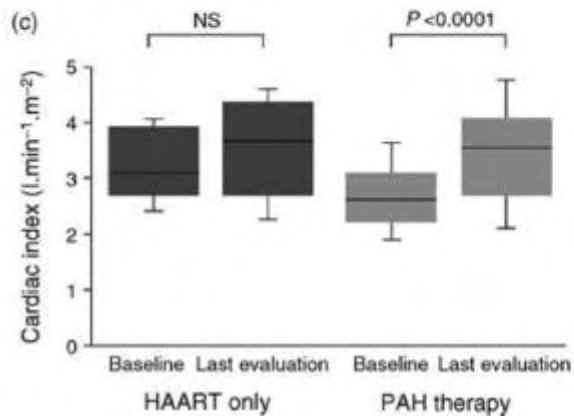
# HAP associada a HIV: efecte de la TARGA i la teràpia específica d'HAP

CF



6MWD

CI



PVR

- La TARGA millorà la 6MWD
- La teràpia específica d'HAP millorà la 6MWD i l'hemodinàmica



# HAP associada a HIV: factors pronòstics

Variable <sup>a</sup>	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	Hazard ratio (95% CI) <sup>b</sup>	P	Hazard ratio (95% CI) <sup>b</sup>	P
Age > 41 years	1.02 (0.97–1.07)	0.45	–	–
Gender, women	1.07 (0.47–2.42)	0.88	–	–
History of right heart failure	2.77 (1.22–6.28)	0.01	1.89 (0.69–5.19)	0.22
Coinfection with HBV or HCV	1.28 (0.58–2.82)	0.53	–	–
HIV infection via intravenous drug use	1.20 (0.54–2.64)	0.66	–	–
NYHA FC IV	3.41 (1.16–10.06)	0.03	1.50 (0.36–6.31)	0.58
6MWD < 370 m	1.79 (0.79–4.05)	0.16	–	–
Detectable HIV viral load	2.44 (1.06–5.56)	0.04	1.96 (0.81–4.73)	0.14
* CD4 <sup>+</sup> lymphocyte count < 200 cells/ $\mu$ l	3.13 (1.39–7.14)	0.006	6.26 (2.33–16.64)	0.0002
No HAART regimen	1.41 (0.53–3.85)	0.49	–	–
mRAP > 6 mmHg	1.20 (0.54–2.68)	0.65	–	–
mPAP > 47 mmHg	1.49 (0.67–3.33)	0.33	–	–
* Cardiac index < 2.8 l/min per m <sup>2</sup>	2.65 (1.12–5.94)	0.02	5.02 (1.70–14.29)	0.0028
PVR > 693 dyn s/cm <sup>5</sup>	1.76 (0.73–4.26)	0.21	–	–

- **Supervivència: 88% 1 any; 72% 3 anys**
- **Mortalitat: 58% deguda a HAP**
- **Factors de bon pronòstic:**
  - **IC >2.8 L/min/m<sup>2</sup>**
  - **CD4 >200 cel/uL**

Eur Respir J 2010; 35: 105–111  
DOI: 10.1183/09031936.00038709  
Copyright©ERS Journals Ltd 2010



## Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome

**V. Cottin<sup>\*,f</sup>, J. Le Pavec<sup>#,f</sup>, G. Prévot<sup>¶</sup>, H. Mal<sup>+</sup>, M. Humbert<sup>#</sup>, G. Simonneau<sup>#</sup>,  
J-F. Cordier<sup>\*</sup> and GERM<sup>“O”P</sup><sup>§</sup>**

- Anàlisi retrospectiu de 40 pacients (38 homes; edat 68 a)
- Fibrosi pulmonar associada a emfisema i hipertensió pulmonar

# HP en l'associació emfisema-fibrosi

**TABLE 1** Characteristics, clinical manifestations, and pulmonary function tests at diagnosis in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome

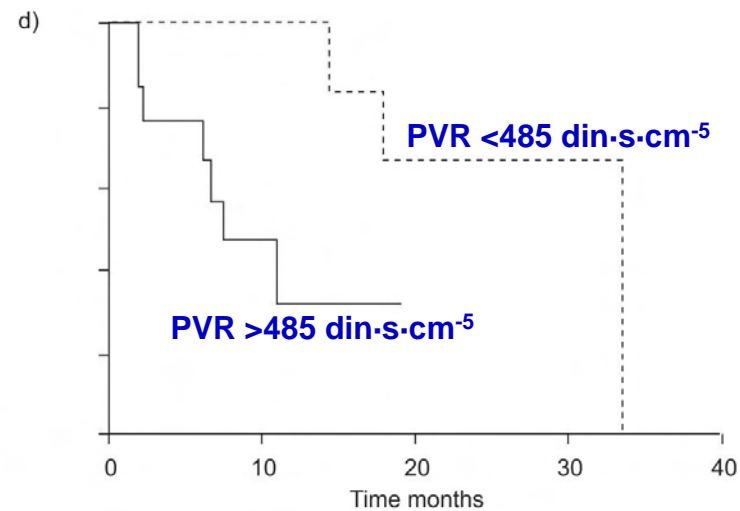
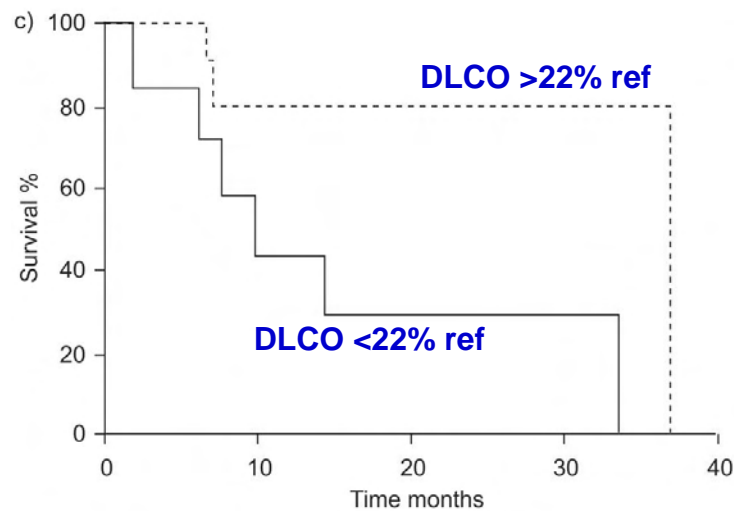
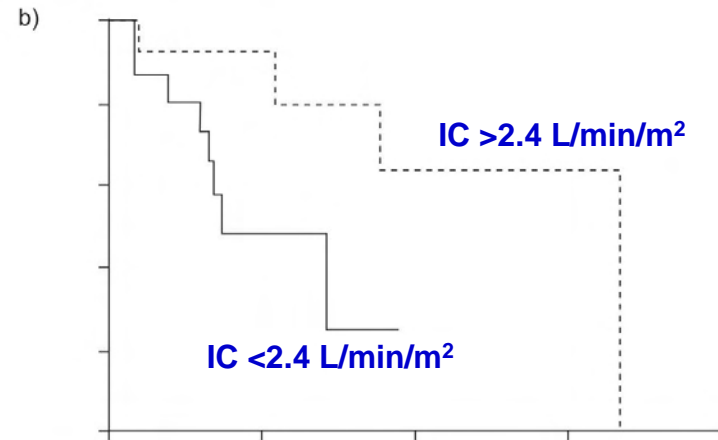
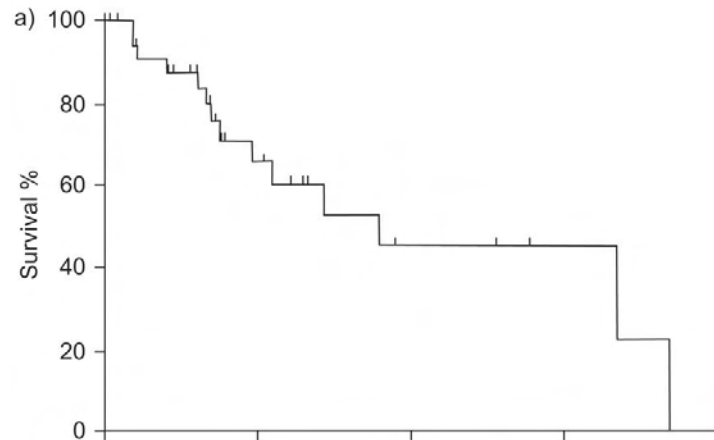
Variables	
Sex male/female n	38/2
Age yrs	68.2±8.9 (47.7–82.2)
Current/ex/never-smokers n	2/37/1
Smoking history pack-yrs	46±23 (17–120)
NYHA class I	0
NYHA class II	6 (15)
NYHA class III	22 (55)
NYHA class IV	12 (30)
6MWD m	244±126 (78–689)
6MWT Sp <sub>p</sub> O <sub>2</sub> at end of test	77±10 (62–96)
6MWT Sp <sub>p</sub> O <sub>2</sub> decrease during test	-15±8 (-30- -1)
FVC % pred	86±18 (46–116)
FEV <sub>1</sub> % pred	78±19 (38–114)
FEV <sub>1</sub> /FVC %	75±18 (29–107)
TLC % pred	84±23 (47–139)
RV % pred	87±47 (41–219)
DL <sub>CO</sub> % pred	24±14 (3–52)
KCO % pred	28±16 (4–68)
Pa <sub>a</sub> O <sub>2</sub> at rest kPa	7.5±1.6 (5.2–11.7)
Pa <sub>a</sub> O <sub>2</sub> at rest mmHg	56.2±12.0 (39–84)
Pa <sub>a</sub> CO <sub>2</sub> at rest kPa	4.7±0.6 (3.3–5.9)
Pa <sub>a</sub> CO <sub>2</sub> at rest mmHg	35.2±4.5 (25–44)

**TABLE 2** Haemodynamic data at the time of diagnosis of pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome

Variables	
fc beats·min <sup>-1</sup>	78±15 (50–112)
P <sub>ra</sub> mmHg	7±4 (0–18)
Mean P <sub>pa</sub> mmHg	40±9 (24–56)
Diastolic P <sub>pa</sub> mmHg	26±6 (15–40)
Systolic P <sub>pa</sub> mmHg	64±14 (39–90)
P <sub>paw</sub> mmHg	10±3 (2–14)
CO L·min <sup>-1</sup>	4.7±1.3 (2.8–7.6)
CI L·min <sup>-1</sup> ·m <sup>-2</sup>	2.5±0.7 (1.5–4.4)
PVR dyn·s·cm <sup>-5</sup>	521±205 (240–1040)
PVRi dyn·s·cm <sup>-5</sup> ·m <sup>-2</sup>	947±401 (360–1912)
SV <sub>O<sub>2</sub></sub> %	65±9 (47–86)

- ↑↑↑ dispnea
- ↓↓↓ toleràcia a l'esforç
- FVC i FEV<sub>1</sub> preservats
- ↓↓↓ DLCO
- Hipoxèmia severa sense hipercàpnia
- Hipertensió pulmonar “desproporcionada”

# HP en l'associació emfisema-fibrosi



Supervivència 1 any 60%. Causes mort: fallida VD 10/14, càncer 3/14, sepsi 1/14

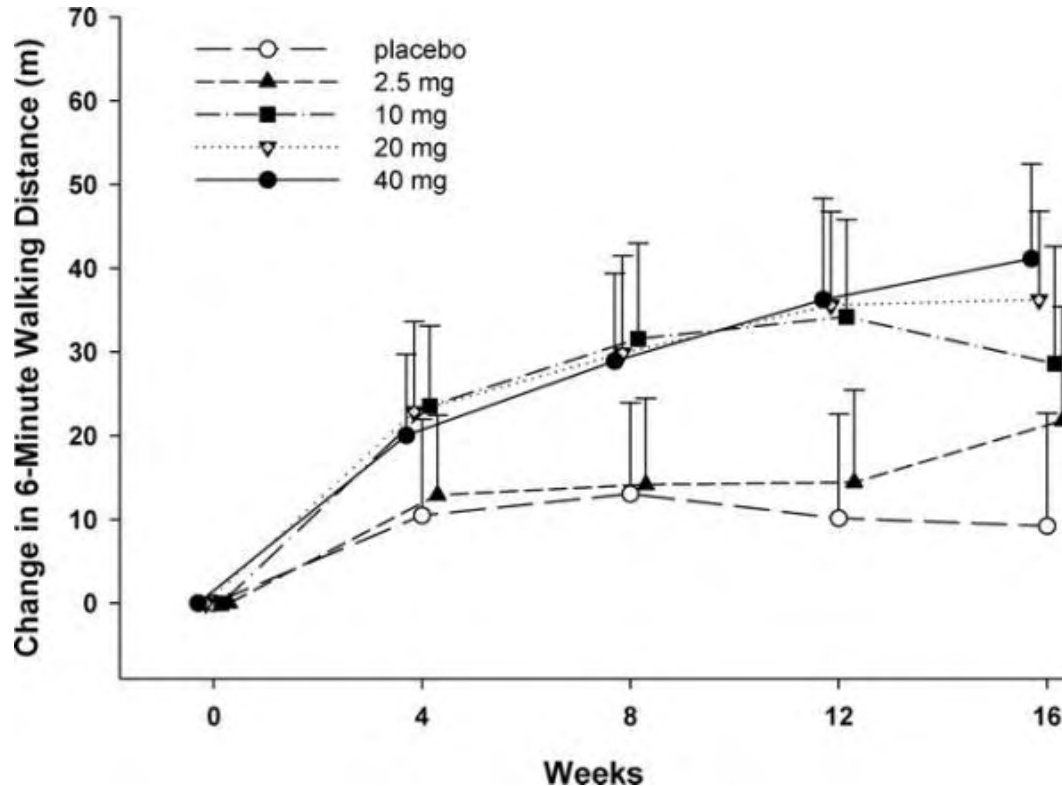
## Tadalafil Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension

Nazzareno Galiè, MD; Bruce H. Brundage, MD; Hossein A. Ghofrani, MD; Ronald J. Oudiz, MD; Gerald Simonneau, MD; Zeenat Safdar, MD; Shelley Shapiro, MD; R. James White, MD; Melanie Chan, PhD; Anthony Beardsworth, MD; Lyn Frumkin, MD, PhD; Robyn J. Barst, MD; on behalf of the Pulmonary Arterial Hypertension and Response to Tadalafil (PHIRST) Study Group\*

*(Circulation. 2009;119:2894-2903.)*

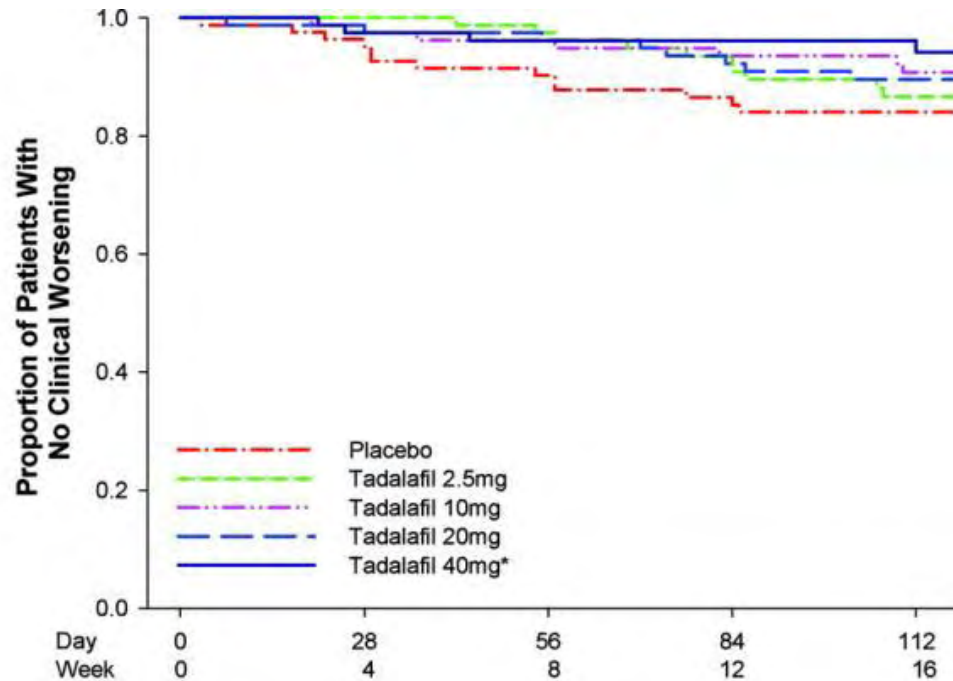
- Tadalafil és inhibidor de fosfodiesterasa-5
- 405 pacients amb HAP (idiopàtica, HIV, MTC, cardiopatia congènita)
- 47% sense tractament; 53% tractats amb bosentan
- 4 dosis Tadalafil: 2.5, 10, 20, 40 mg/dia comparat amb Placebo
- 16 setmanes de durada
- Variable principal: 6MWD

# 6 min Walk Distance



- **Només amb la dosi de 40 mg es va arribar al nivell de significació preestablert**
- **Guany (corregit per placebo) +33m**
  - **Pacients sense tractament previ +44 m**
  - **Pacients tractats amb bosentan +23 m**

# Time to clinical worsening



Patients at Risk:	0	28	56	84	112
Placebo	82	78	73	68	30
Tadalafil 2.5mg	82	80	75	69	29
Tadalafil 10mg	80	76	75	72	32
Tadalafil 20mg	82	77	74	69	37
Tadalafil 40mg	79	75	73	72	48

- La dosi de 40 mg va allargar el temps fins l'empitjorament clínic
- Disminució del 68% del risc relatiu
- També millorà la qualitat de vida

## **Long-Term Ambrisentan Therapy for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension**

Ronald J. Oudiz, MD,\* Nazzareno Galiè, MD,† Horst Olschewski, MD,‡ Fernando Torres, MD,§  
Adaani Frost, MD,|| Hossein A. Ghofrani, MD,¶ David B. Badesch, MD,#  
Michael D. McGoon, MD,\*\* Vallerie V. McLaughlin, MD,†† Ellen B. Roecker, PhD,‡‡  
Brooke C. Harrison, PhD,§§ Darrin Despain, MS,§§ Christopher Dufton, PhD,§§  
Lewis J. Rubin, MD,||| for the ARIES Study Group

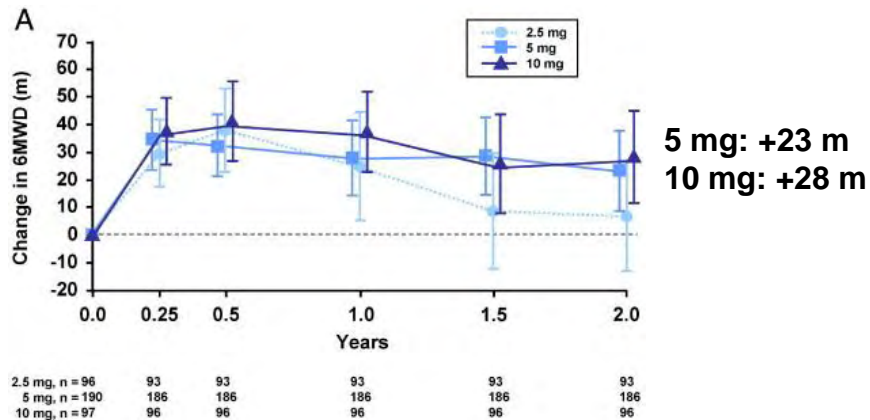
*Torrance and La Jolla, California; Bologna, Italy; Graz, Austria; Dallas and Houston, Texas;  
Giessen, Germany; Denver and Boulder, Colorado; Rochester, Minnesota; Ann Arbor, Michigan;  
and Madison, Wisconsin*

- Ambrisentan és antagonista del receptor A d'endotelina-1
- Extensió estudis ARIES-1 i 2 (Ambrisentan 2.5, 5 i 10mg; 12 set.; controlat amb placebo)
- 383 pacients amb HAP (idiopàtica, HIV, MTC, fàrmacs)
- Cec durant 24 setmanes:
  - Els que rebien ambrisentan van continuar amb la mateixa dosi
  - Els que rebien placebo van ser aleatoritzats a 2.5, 5 o 10 mg
- A partir de la setmana 24 es podia ajustar la dosi
- Seguiment durant 2 anys amb dosis diferents

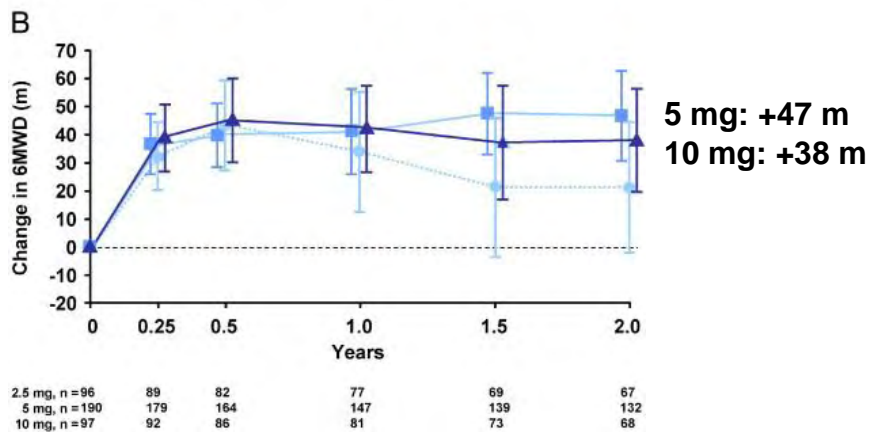


# 6 min Walk Distance

## ITT analysis



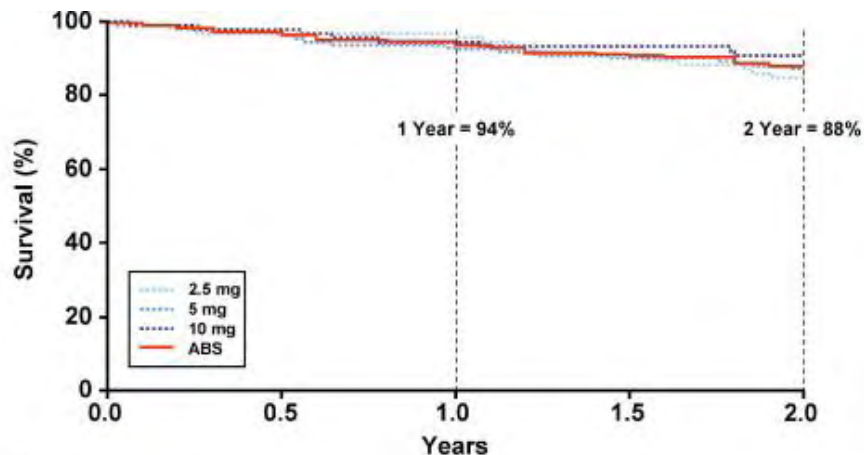
## Observed data



- Al 1er any (N=315), 91% pacients en monoteràpia
- Al 2on any (N=261), 82% pacients en monoteràpia
- Dosis de 5 i 10 mg proporcionen millors resultats

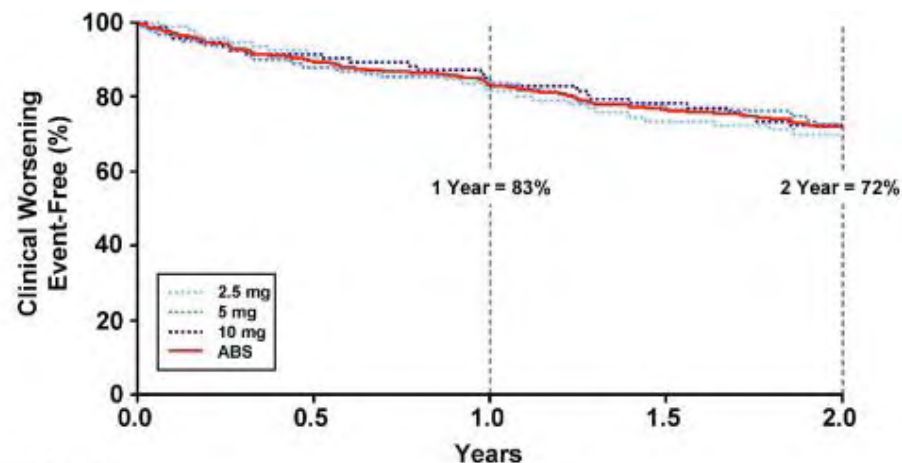
# Survival and time to clinical worsening

## Survival



Number at Risk	0.0	0.5	1.0	1.5	2.0
2.5 mg:	96	83	81	75	68
5 mg:	190	163	153	146	121
10 mg:	97	88	81	77	66
ABS:	383	334	315	298	255

## Event free



Number at Risk	0.0	0.5	1.0	1.5	2.0
2.5 mg:	96	82	72	64	60
5 mg:	190	154	143	130	107
10 mg:	97	86	74	67	54
ABS:	383	322	289	261	221

- Resultats similars amb les diferents dosis en supervivència i TTCW
- Resultats similars en HAP i diopàtica i HAP associada (MTC)
- La causa més freqüent de mort va ser fallida dta.
- Augment AST/ALT 3×ULN: 1.8% 1 any, 3.9% 2 anys

# Acute Hemodynamic Effects of Single-Dose Sildenafil When Added to Established Bosentan Therapy in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension: Results of the COMPASS-1 Study

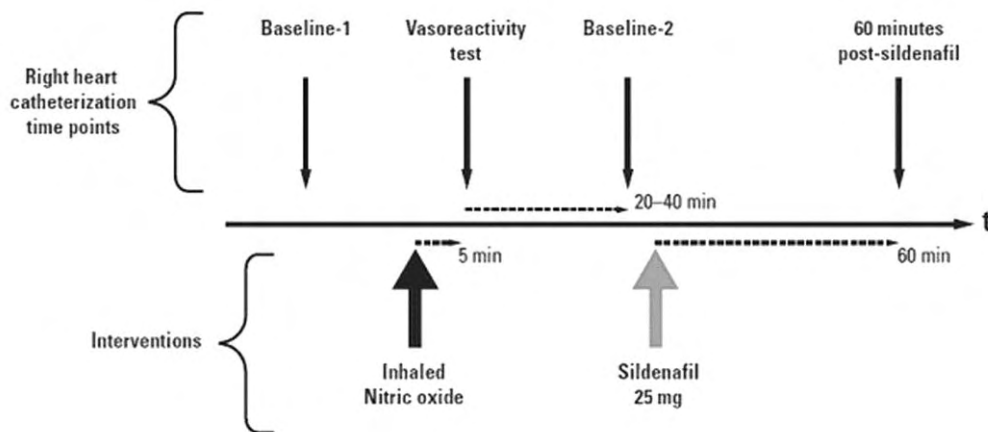
*Ekkehard Gruenig, MD, Evangelos Michelakis, MD, FACC, FAHA,  
Jean-Luc Vachiéry, MD, FESC, Carmine Dario Vizza, MD,  
F. Joachim Meyer, MD, Martin Doelberg, PhD,  
Doris Bach, PhD, Jasper Dingemans, PhD, and Nazzareno Galiè, MD*

*Journal of Clinical Pharmacology, 2009;49:1343-1352*

- S'explora l'efecte afegit de sildenafil (PDE5i) sobre l'hemodinàmica en pacients prèviament tractats amb bosentan (ERA)
- 45 pacients amb HAP en situació clínica estable, en tractament amb bosentan >3 mesos
- Estudi d'efectes aguts amb NO inhalat i dosi única de Sildenafil (25 mg)

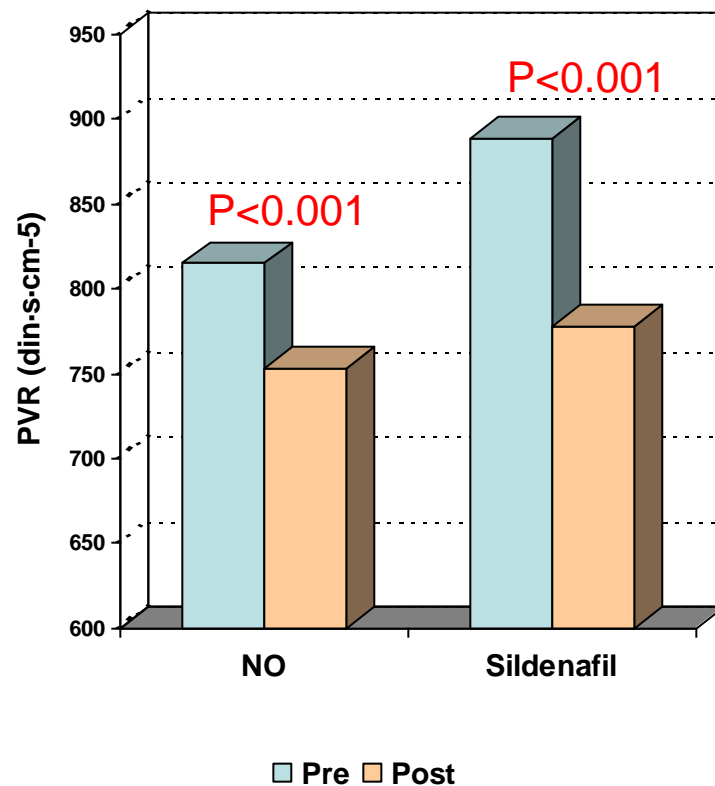
# COMPASS-1: sildenafil afegit a bosentan

## DISSENY



- **NO i Sildenafil van produir un descens del 15% en la PVR**
- **L'adició de Sildenafil a pacients tractats amb bosentan pot comportar una millora hemodinàmica**
- **Resultats similars en HAP i diopàtica i HAP associada (MTC)**

## Efecte sobre la PVR



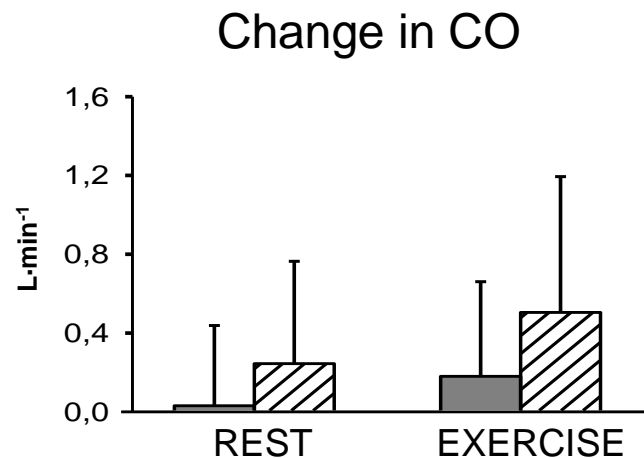
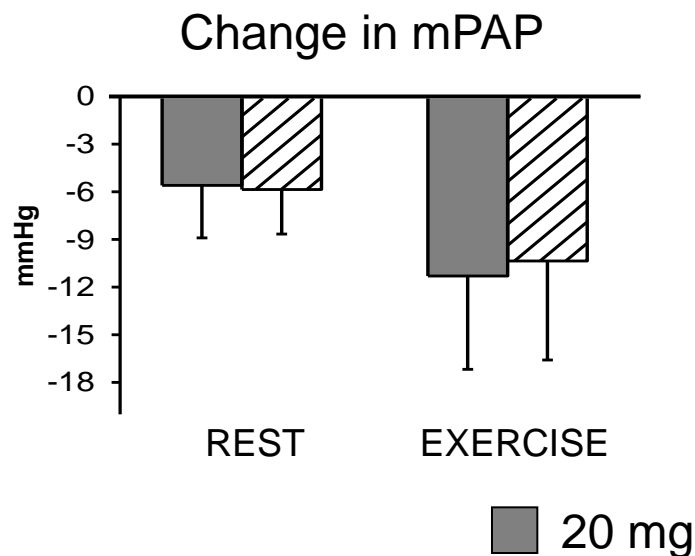
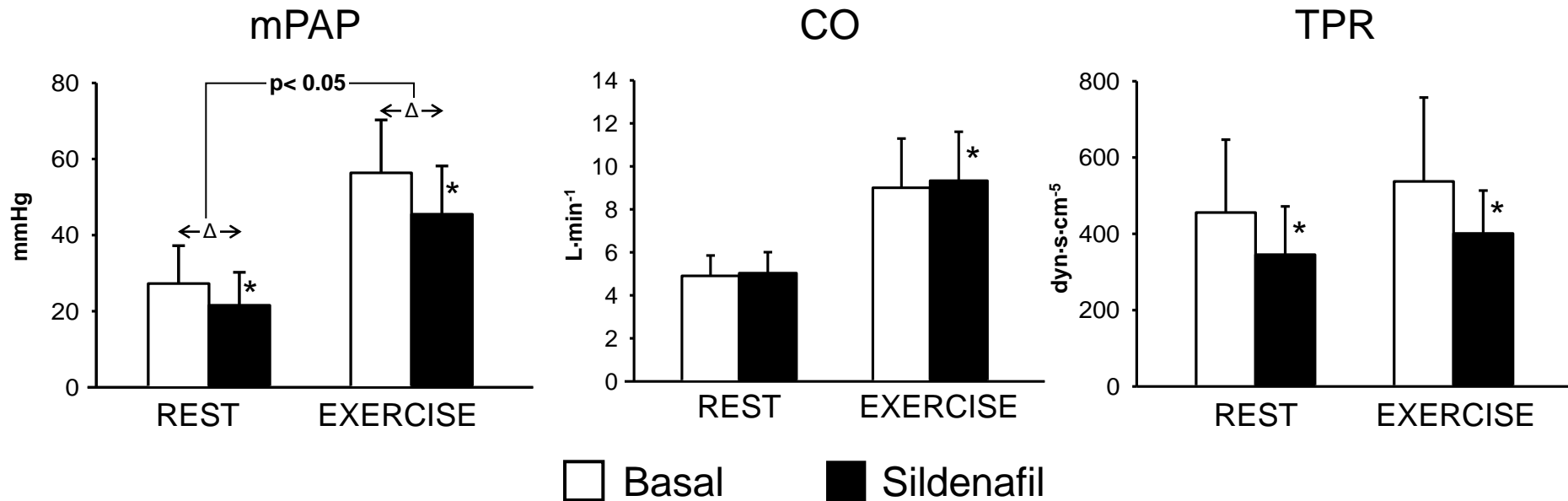
# Hemodynamic and Gas Exchange Effects of Sildenafil in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Pulmonary Hypertension

Isabel Blanco<sup>1</sup>, Elena Gimeno<sup>1</sup>, Phillip A. Munoz<sup>2</sup>, Sandra Pizarro<sup>1</sup>, Concepción Gistau<sup>1</sup>, Robert Rodriguez-Roisin<sup>1,2</sup>, Josep Roca<sup>1,2</sup>, and Joan Albert Barberà<sup>1,2</sup>

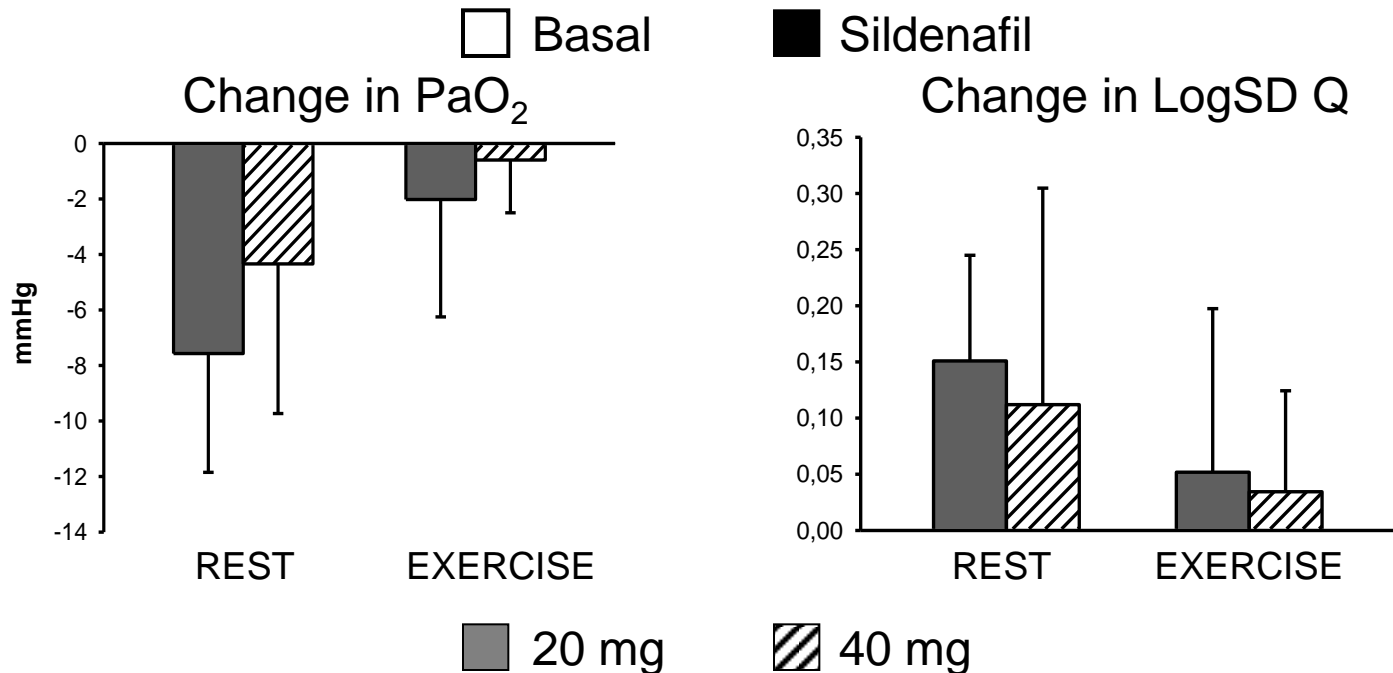
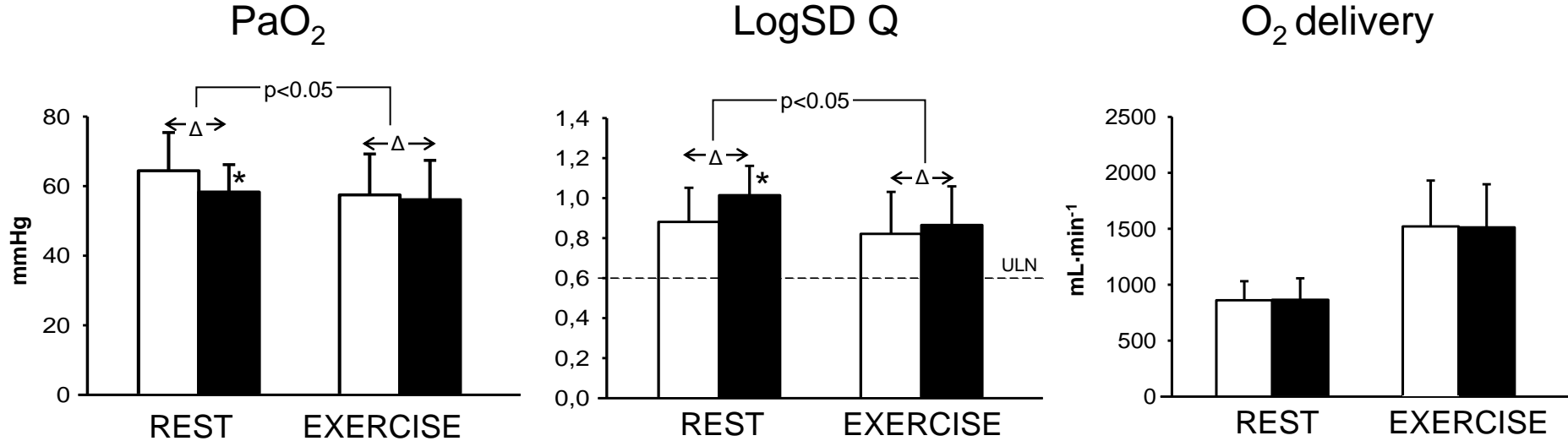
Am J Respir Crit Care Med Vol 181. pp 270-278, 2010

- 21 pacients amb MPOC greu ( $FEV_1$  35%) i hipertensió pulmonar
- Mesures en repòs i durant esforç submàxim: hemodinàmica, gasos respiratoris i distribucions  $V_A/Q$
- Abans i després d'una dosi única de 20 o 40 mg de Sildenafil (PDE5i)

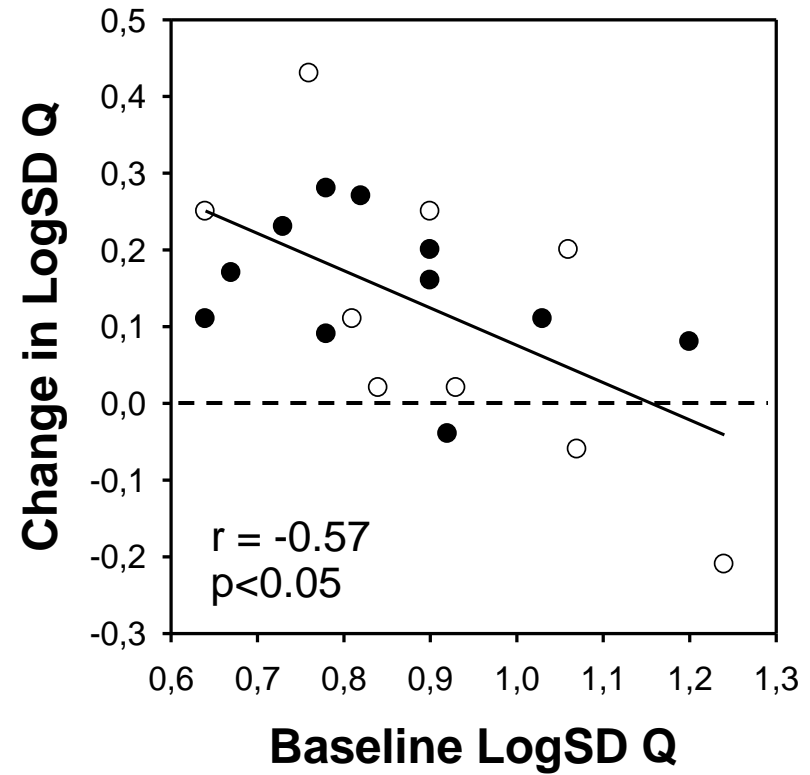
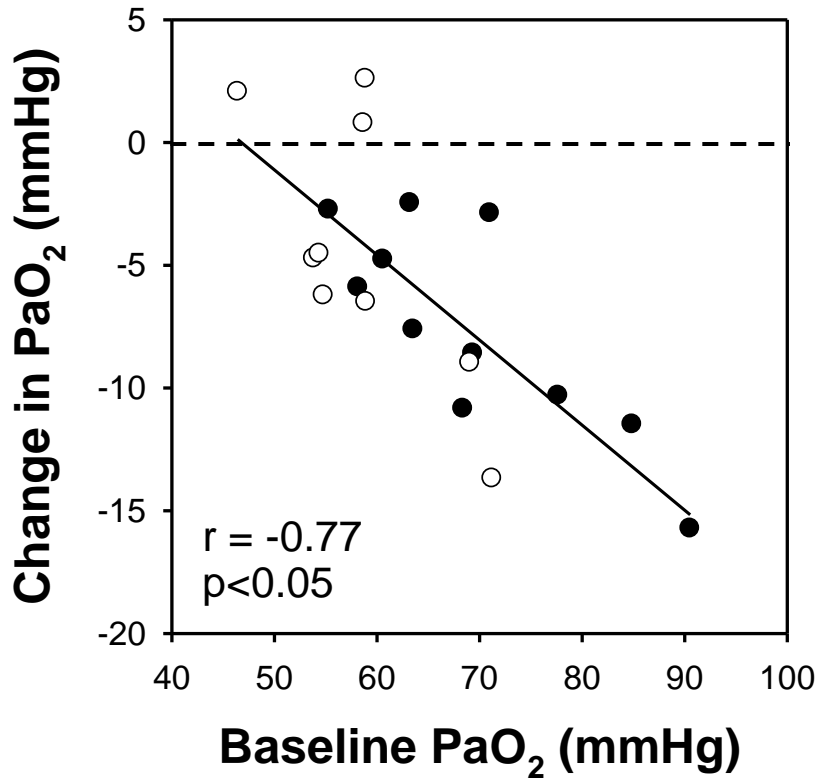
# Efecte sobre l'hemodinàmica pulmonar



# Efecte sobre l'intercanvi de gasos



# Importància de la situació basal





# Aspectes destacats

- Sildenafil millora l'hemodinàmica pulmonar en repòs i durant l'esforç
- En repòs empitjora l'intercanvi de gasos per major desequilibri de les relacions  $V_A/Q$  en inhibir la vasoconstricció hipòxica
- Durant l'esforç no s'observa empitjorament de l'intercanvi de gasos
- Els efectes no són dosi-depenents
- L'efecte és menor en els pacients en pitjor situació de partida

Eur Respir J 2009; 33: 785–792  
DOI: 10.1183/09031936.00039808  
Copyright©ERS Journals Ltd 2009



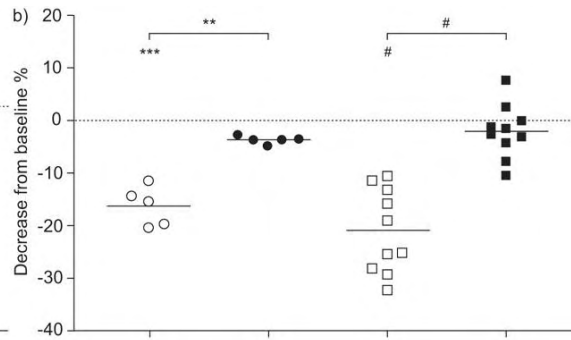
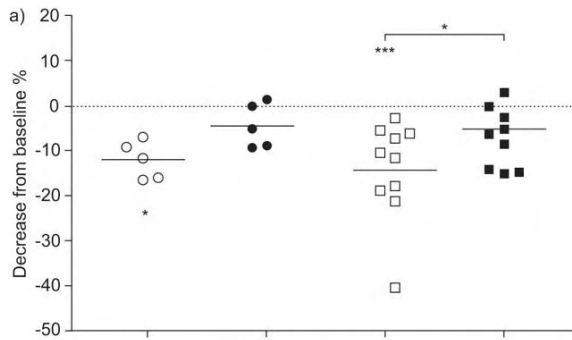
## First acute haemodynamic study of soluble guanylate cyclase stimulator riociguat in pulmonary hypertension

**F. Grimminger\***, **G. Weimann<sup>#</sup>**, **R. Frey<sup>#</sup>**, **R. Voswinckel\***, **M. Thamm\***,  
**D. Bölkow\***, **N. Weissmann\***, **W. Mück<sup>#</sup>**, **S. Unger<sup>¶</sup>**, **G. Wensing<sup>#</sup>**,  
**R.T. Schermuly\*** and **H.A. Ghofrani\***

- Riociguat es un activador de la sGC que actua a la via NO-GMPc
- Es van estudiar pacients amb HAP, HPTEC o HP associada a FPI
- Dosi única de Riociguat
  - Titulació dosi (N=4) fins 1 o 2.5 mg
  - Dosi única: 2.5 mg (N=10), 1 mg (N=5)

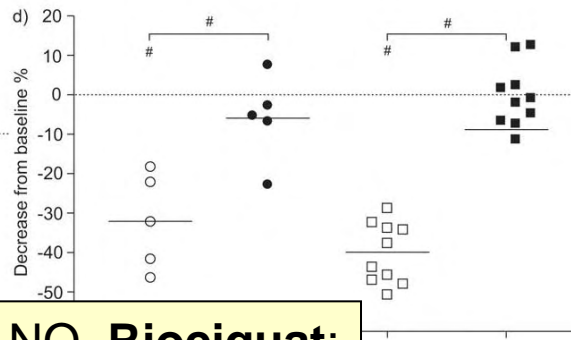
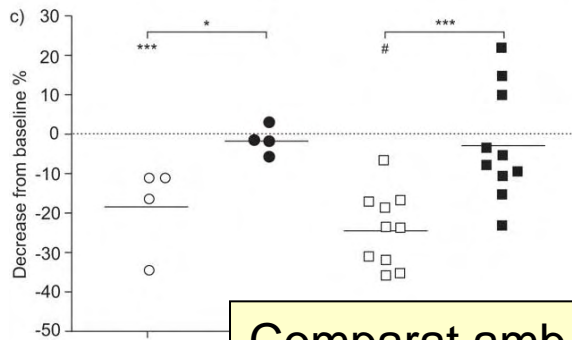
# Efectes aguts de Riociguat

PAPm



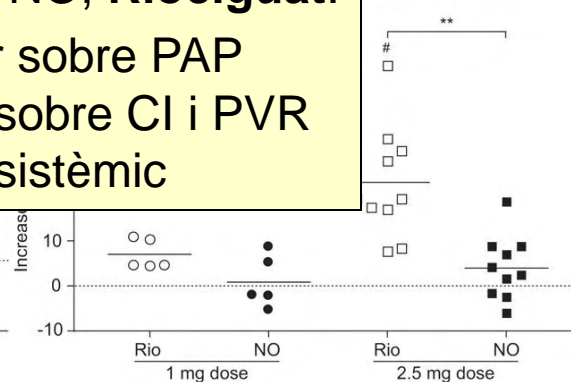
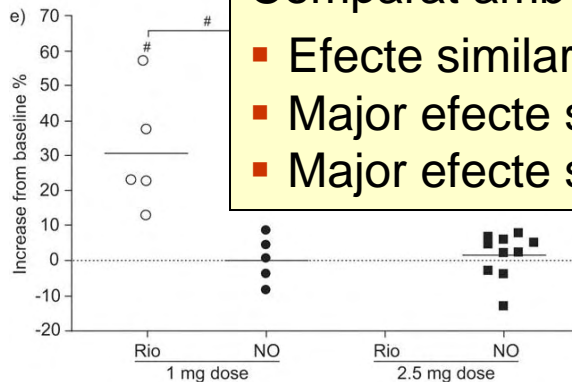
PASm

PVR



SVR

CI

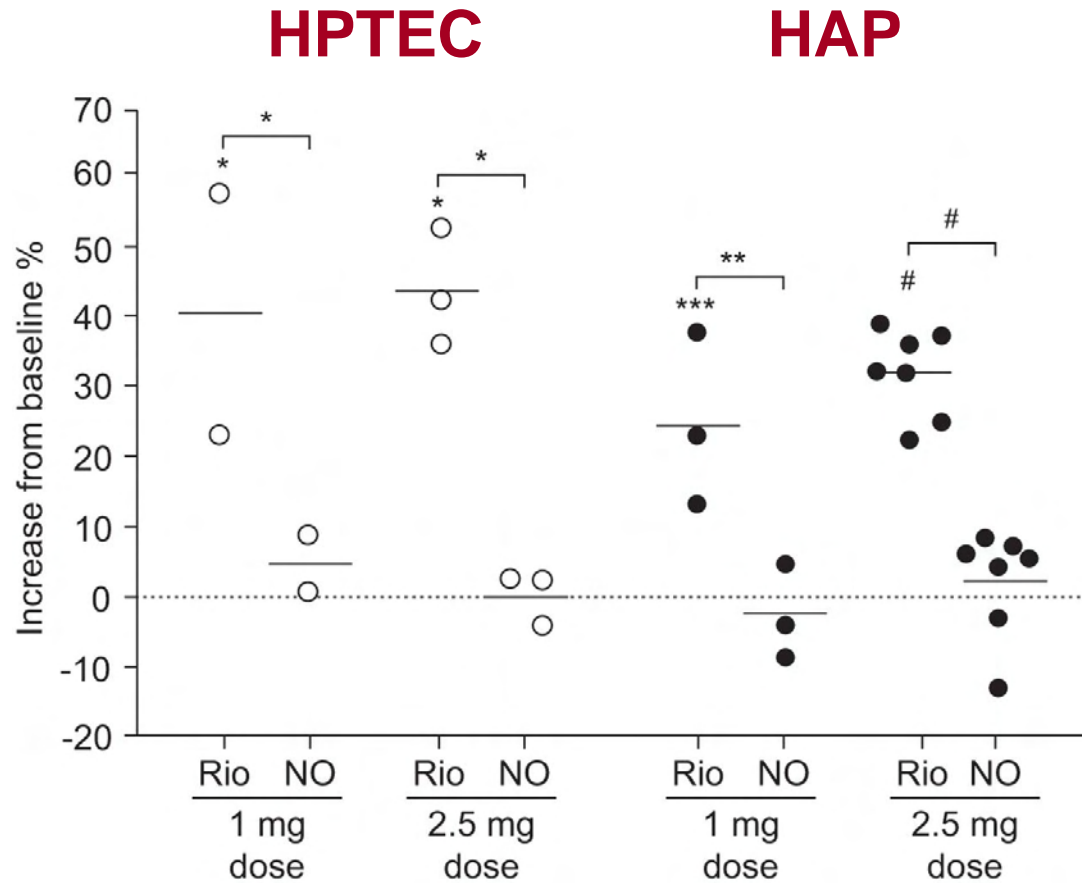


HR

**Comparat amb NO, Riociguat:**

- Efecte similar sobre PAP
- Major efecte sobre CI i PVR
- Major efecte sistèmic

# Efecte de Riociguat sobre l'IC en HAP i HPTEC



L'efecte de Riociguat sobre l'index cardiac s'observà en HAP i HPTEC

Ryerson *et al. Respiratory Research* 2010, **11**:12  
<http://respiratory-research.com/content/11/1/12>



**RESEARCH**

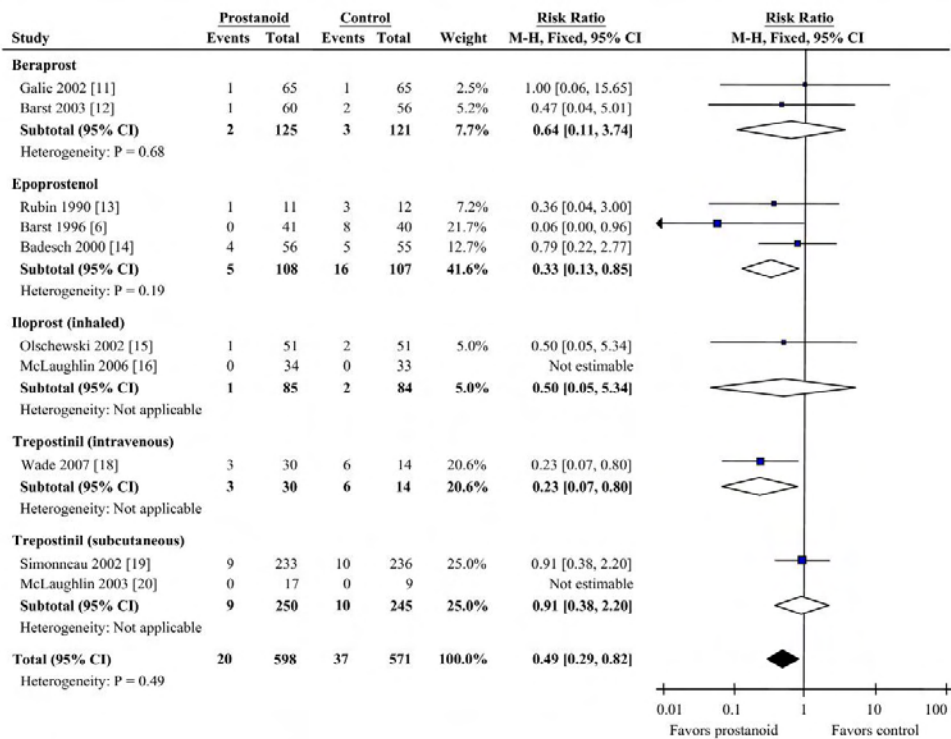
**Open Access**

## Pharmacotherapy in pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis

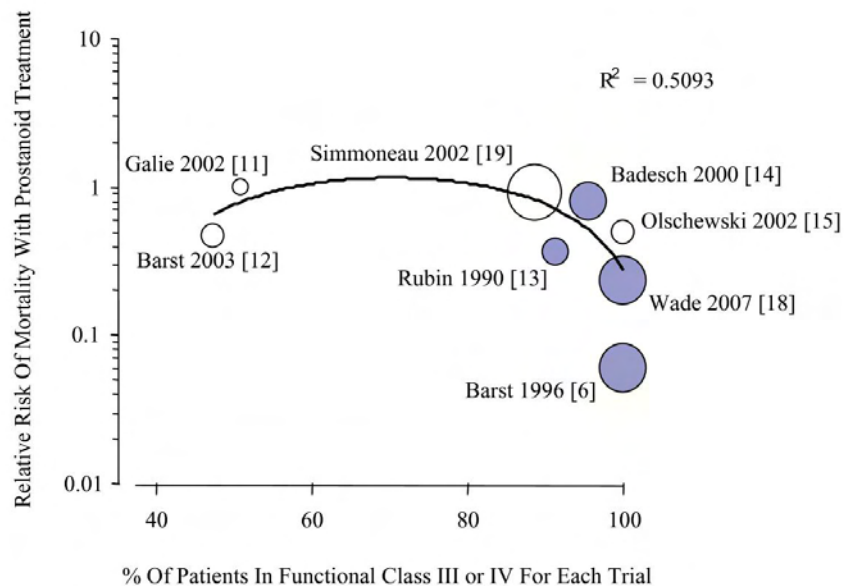
Christopher J Ryerson\*, Shalini Nayar, John R Swiston, Don D Sin

- Avaluació de RCT fins Novembre 2009
- Comparació d'efectes entre diferents tipus de fàrmacs
- Compara les dosis d'us aprovades
- Inclou estudis no publicats
- 24 estudis, 3758 pacients

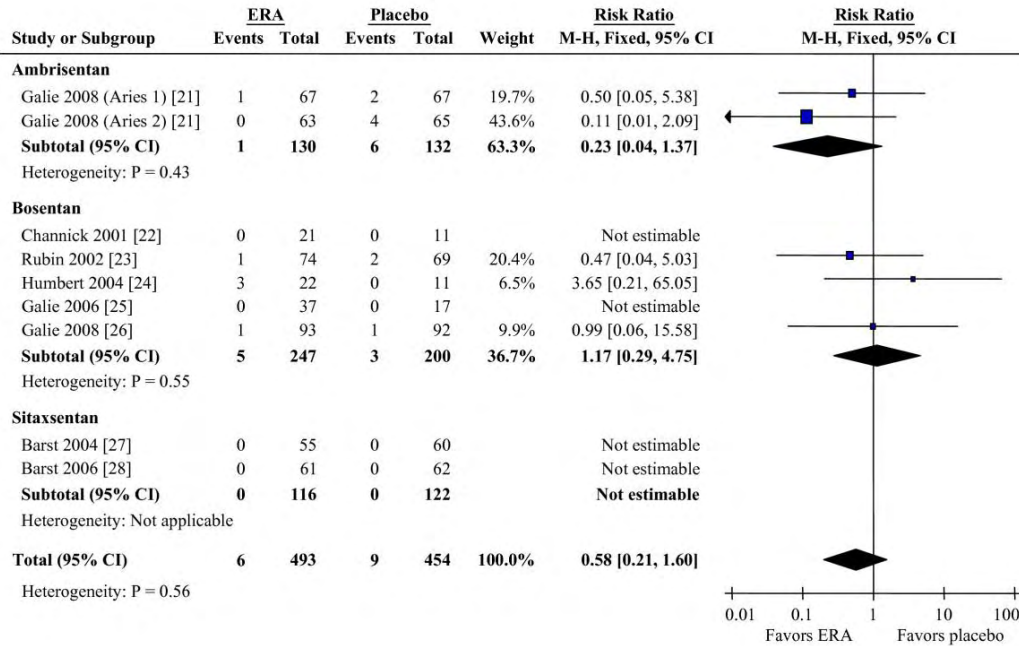
# Prostanoides



- Reducció de mortalitat amb prostanoides (RR 0.49)
- Major efecte amb fàrmacs IV (RR 0.30)
- Major efecte en pacients més greus

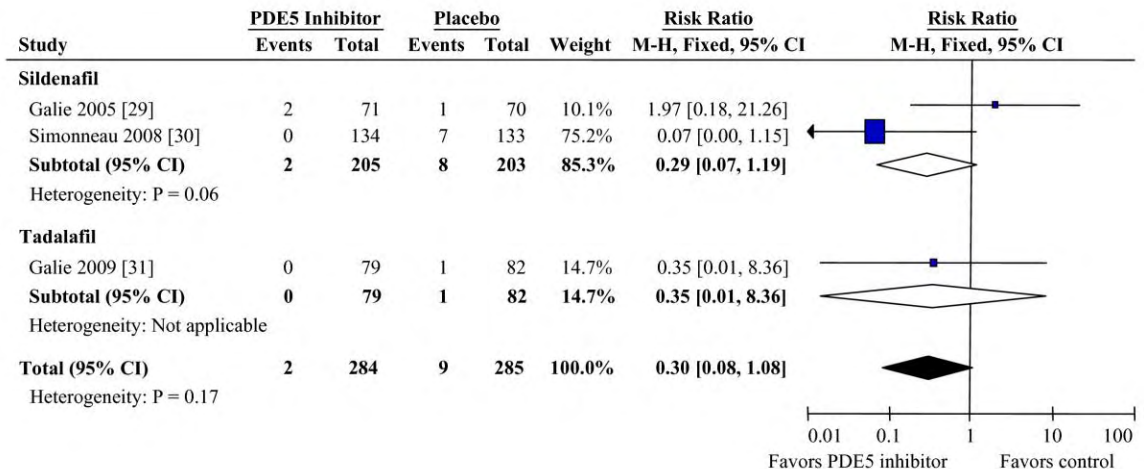


# Antagonistes receptors ET-1 & inhibidors PDE-5



**ERAs**  
RR 0.58, CI 0.21-1.60

**PDE5i**  
RR 0.30, CI 0.08-1.08



## INTRODUCTION

### The 4th World Symposium on Pulmonary Hypertension

Marc Humbert, MD, PhD,\* Vallerie V. McLaughlin, MD†  
*Clamart, France; and Ann Arbor, Michigan*



European Heart Journal (2009) 30, 2493–2537  
doi:10.1093/eurheartj/ehp297

**ESC/ERS GUIDELINES**

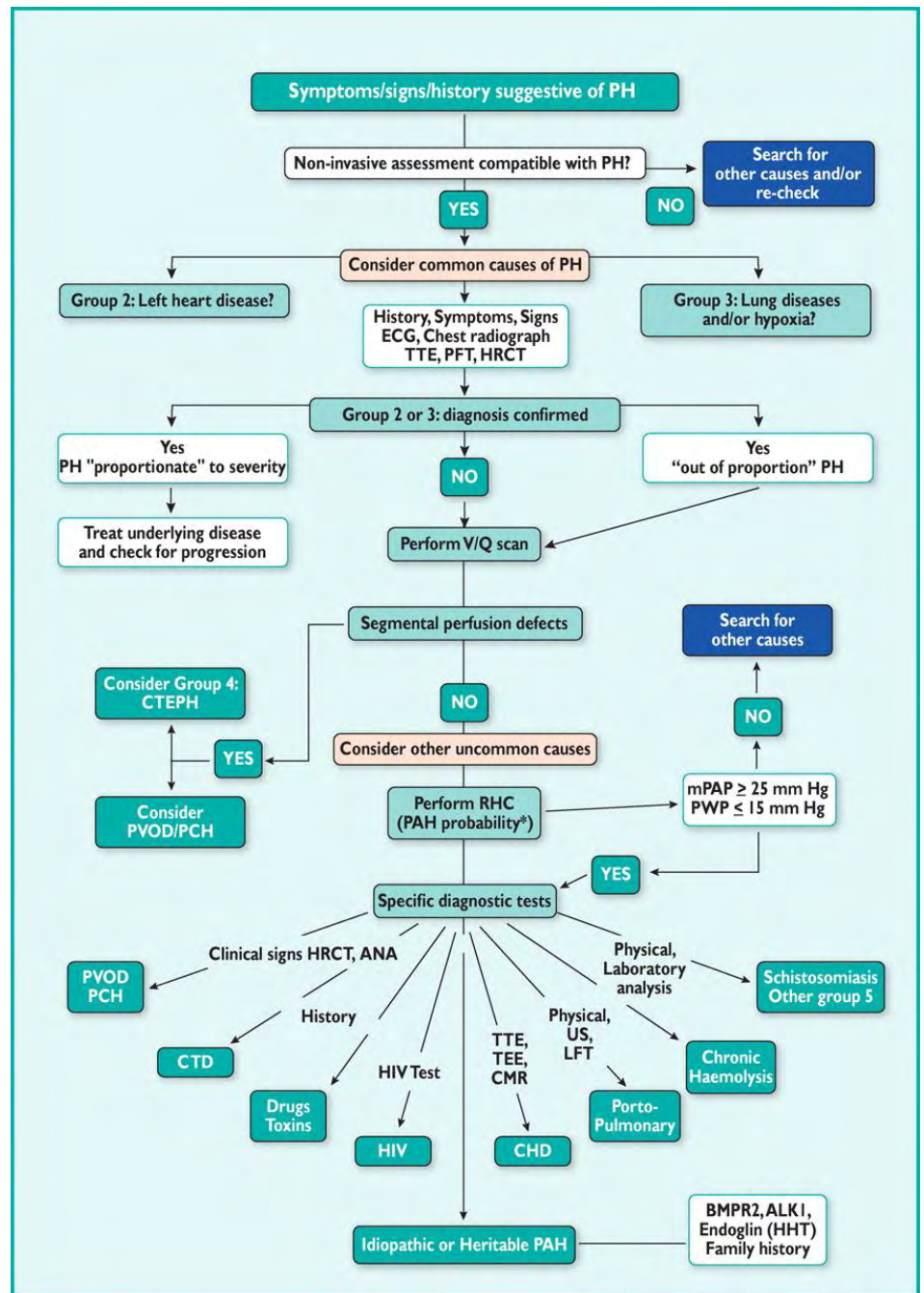
### Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension

**The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT)**

**Authors/Task Force Members:** Nazzareno Galiè (Chairperson) (Italy)\*; Marius M. Hoeper (Germany); Marc Humbert (France); Adam Torbicki (Poland); Jean-Luc Vachiery (France); Joan Albert Barbera (Spain); Maurice Beghetti (Switzerland); Paul Corris (UK); Sean Gaine (Ireland); J. Simon Gibbs (UK); Miguel Angel Gomez-Sanchez (Spain); Guillaume Jondeau (France); Walter Klepetko (Austria); Christian Opitz (Germany); Andrew Peacock (UK); Lewis Rubin (USA); Michael Zellweger (Switzerland); Gerald Simonneau (France)



# Procés diagnòstic



# Algorithme thérapeutique

