



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Aplicación del Índice de Desaturación-Distancia (DDR) en pacientes con Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP): Seguimiento y Pronóstico de Supervivencia

Javier Alsina Restoy

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



UNIVERSITAT DE
BARCELONA



**“VALOR PREDICTIVO DE LA PRUEBA DE MARCHA DE 6 MINUTOS
EN PACIENTES CON HIPERTENSIÓN PULMONAR”**

Memoria de Tesis Doctoral presentada por

Xavier Alsina Restoy

Para optar al grado de Doctor por la Universidad de Barcelona

Trabajo realizado bajo la dirección de:

Dra. Isabel Blanco Vich

Neumóloga del Hospital Clínic de Barcelona

Dr. Felipe Isidoro Burgos Rincón

Enfermero del Hospital Clínic de Barcelona

Tesis inscrita en el programa de Doctorado

en Medicina e Investigación Traslacional

Facultad de Medicina i Ciencias de la Salud. Universidad de Barcelona

Barcelona, diciembre 2024

A mi familia y amigos,
Por todo lo que me dais.

AGRAÏMENTS

AGRAÏMENTS

El meu més sincer agraïment a la meva directora de tesi, la Dra. Isabel Blanco Vich, pel seu suport incondicional. Els seus consells, coneixement i tenacitat han fet que aquesta tesi doctoral veiés finalment la llum. M'ha demostrat que en una mateixa persona poden conuiu la brillantor i la humanitat. Gràcies per la teva atenció i afecte rebut durant tot el camí.

Al Dr. Felip Burgos Rincón, el meu benvolgut tutor de tesi, per la seva passió incombustible per la recerca i la cerca incansable del coneixement. Crec que cap dels dos imaginàvem que aquell article de Pimenta et al que parlava d'un paràmetre anomenat DDR arribés a convertir-se en el tema central d'una tesi doctoral.

Al Dr. Àlvar Agustí, d'ell he après que la generositat en recerca és imprescindible si volem generar evidència científica de qualitat. La seva visió, sempre ajustada a la realitat, ha donat a aquesta tesi aquest punt de clarividència necessària per a fer més comprensible el propòsit del nostre estudi.

Vull expressar el meu més sincer agraïment al Dr. Barberà pel seu invaluable suport. La seva dedicació, coneixements i consells han estat fonamentals en el desenvolupament dels meus rols assistencial i investigador. Ha estat l'artífex del que actualment es considera una de les millors unitats d'hipertensió pulmonar d'Espanya i Europa.

Agradezco a Rodrigo Torres Castro su amistad y su generosidad. Ha sido un gran compañero de viaje durante esta tesis. Su optimismo vital ha hecho más llevaderos los momentos de desaliento que uno siente durante el proceso de tesis. Su infinita capacidad de trabajo y sabiduría me han ayudado a impulsar con energía los trabajos que se derivan de esta tesis doctoral.

A l'equip de la Unitat de malalties pulmonars intersticials: Jacobo Sellarés, Fernanda Hernández, Joel Francesqui, Sandra Cuerpo, Belén Noboa, Núria Albacar, Pamela Kette, Alejandro Frino, Nancy Pérez i a tot l'equip del laboratori amb: Rosa Faner, Núria Mendoza, Sandra Casas, Tamara Cruz i Lidia Perea.

A tots els integrants del Laboratori de Funció Pulmonar. Tant als històrics com a l'equip actual: Carme Jiménez, Conchi Gistau, Maite Simó, Maite Carrión, Teresa Solé, Carmen Argaña, José Luís Valera, Jordi López, José Antonio Rodríguez, Anael Barberán, Elena Gimeno, Bea Valeiro, Victoria Alcaraz, José Antonio Sedano, María Palomo, M^a Carmen Sánchez, Gemma Roqué, Gemma López, Jenny García, Isabel López.

Volia agrair l'afecte i la professionalitat de tot l'equip d'Infermeria de la sala de pneumologia, especialment a les meves companyes de la nit Ana M^a Ramírez, Irene Iglesias, Verónica Sierra i Rut Ruiz.

Gràcies Yolanda i Mirjam (my favourite teacher), per la vostra clarividència vital, el vostre suport ha estat imprescindible perquè aquesta tesi s'hagi portat a terme. Agraixo la vostra amistat.

AGRAÏMENTS

Als meus pares Antoni i M^a de la Mar, perquè els èxits d'un fill també ho són dels seus estimats pares. Gràcies per la vostra dedicació i esforç a tota la família. I als meus germans, Jordi, Cristina, Toni i M^a de la Mar, que són pura energia, bogeria, imprudència i amor infinit. Agrair a en Joan, Marisa, David i Christian pel suport i l'estimació que sempre m'heu demostrat.

A l'Adriana, la Noa i en Nil, agraeixo el seu afecte sense precedents i aprofito per a demanar-los perdó pel temps que aquesta tesi doctoral ens ha llevat per a estar junts en família. Ells són el veritable motor de la meua vida.

Moltes gràcies!!!

ÍNDICE

Resumen	23
Presentación	33
Introducción	37
1. Concepto de Hipertensión pulmonar	37
1.1. Una nueva definición de Hipertensión pulmonar	40
1.2. Clasificación de las diferentes formas de Hipertensión pulmonar	42
2. Diagnóstico y seguimiento en la Hipertensión pulmonar	49
2.1. Ecocardiografía transtorácica	49
2.2. Prueba de marcha de 6 minutos	54
2.3. Prueba de ejercicio incremental cardiopulmonar	56
2.4. Pruebas funcionales respiratorias	59
2.5. Cateterismo cardiaco derecho (Gold Standard)	61
2.5.1. Prueba vasodilatadora	63
3. Tratamiento actual de la Hipertensión arterial pulmonar	65
3.1. Dianas terapéuticas y tratamiento farmacológico	65
4. Algoritmo terapéutico para Hipertensión arterial pulmonar	67
5. Evaluación del riesgo de progresión en Hipertensión arterial pulmonar	68
6. Justificación de los trabajos desarrollados en esta tesis Doctoral	72
Fundamento de la Tesis Doctoral	79
Hipótesis	83
Objetivos	87

Resultados	91
Primer estudio:	92
<i>“A New and More Sensitive Method to Integrate the Desaturation Distance Ratio During a 6-Minute Walking Test in Chronic Respiratory Diseases: Physiological Correlates”</i>	
Segundo estudio:	98
<i>“Does arterial oxygenation during exercise add prognostic value in pulmonary arterial hypertension?”</i>	
Discusión	111
Conclusiones	125
Bibliografía	129

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

CPT:	Capacidad pulmonar total
DA:	Área de desaturación (desaturation ratio en inglés)
DDR:	Relación distancia de desaturación (<i>desaturation distance ratio</i> , siglas en inglés)
DL _{CO} :	Difusión pulmonar del monóxido de carbono
DMCI:	Diferencia mínima clínicamente importante
DSP:	Producto de saturación-distancia (distance saturation product, siglas en inglés)
ECR:	Enfermedades crónicas respiratorias
EIP:	Enfermedades intersticiales progresivas
EPID:	Enfermedad pulmonar intersticial difusa
EPOC:	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
EVOP:	Enfermedad venosa oclusiva pulmonar
FEV ₁ :	Volumen espiratorio forzado en el primer segundo
FC:	Frecuencia cardiaca
FEVI:	Fracción de eyección ventrículo izquierdo
FPI:	Fibrosis pulmonar idiopática
FQ:	Fibrosis quística
FVC:	Capacidad vital forzada
GC:	Gasto cardiaco
HAP:	Hipertensión arterial pulmonar
HP:	Hipertensión pulmonar
HAP-ETC:	Hipertensión pulmonar asociada a enfermedad del tejido conectivo
HP-TEC:	Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica
IC:	Índice cardiaco
IRVP:	Índice resistencia vascular pulmonar
IVC:	Índice volumen sistólico
NO:	Óxido nítrico
OCD:	Oxigenoterapia continua domiciliaria
PAD:	Presión aurícula derecha
PAP:	Presión arterial pulmonar
PAP _D :	Presión arterial pulmonar diastólica

PAPM:	Presión arterial pulmonar media
PAP _S :	Presión arterial pulmonar sistólica
P _A O ₂ :	Presión parcial de oxígeno
PCP:	Presión capilar pulmonar
PEIC:	Prueba de esfuerzo incremental
PFR:	Pruebas funcionales respiratorias
PM6M:	Prueba de marcha de 6 minutos
PVDA:	Prueba vasodilatadora aguda
PM6MD:	Distancia caminada en la prueba de marcha de 6 minutos
RPT:	Resistencia pulmonar total
S _A O ₂ :	Saturación oxígeno arterial
S _p O ₂ :	Saturación de oxígeno periférica
S _v O ₂ :	Saturación venosa mixta
TA:	Tensión arterial
TEP:	Tromboembolismo pulmonar
TRV:	Test de reactividad vascular
VA/Q:	Equilibrio ventilación perfusión
VD:	Ventrículo derecho
VI:	Ventrículo izquierdo
VIH:	Virus de la inmunodeficiencia humana
VS:	Volumen sistólico
RNM:	Resonancia magnética
RVP:	Resistencia vascular pulmonar
VA:	Volumen alveolar
VO ₂ :	Consumo de oxígeno
VR:	Volumen residual

ENUMERACIÓN DE LOS ARTÍCULOS DE TESIS

Tesis en formato de compendio de publicaciones

La tesis consta de 4 objetivos y 2 artículos originales.

Primer artículo:

“A New and More Sensitive Method to Integrate the Desaturation Distance Ratio during a 6-Minute Walking Test in Chronic Respiratory Diseases: Physiological Correlates”

Alsina-Restoy X, Burgos F, Torres-Castro R, Torralba-García Y, Arismendi E, Barberà JA, Agustí À, Blanco I. A New and More Sensitive Method to Integrate the Desaturation Distance Ratio During a 6-Minute Walking Test in Chronic Respiratory Diseases: Physiological Correlates. Arch Bronconeumol. 2022 Feb;58(2): 188-190. English, Spanish.

Doi: 10.1016/j.arbres.2021.04.017

Factor de impacto: 8.0

Clasificación en cuartil: Q1

Segundo artículo:

“Does arterial oxygenation during exercise add prognostic value in pulmonary arterial hypertension?”

Alsina-Restoy X, Torres-Castro R, Torralba-García Y, Burgos F, Barberà JA, Agustí À, Blanco I. Does arterial oxygenation during exercise add prognostic value in pulmonary arterial hypertension? Respir Med. 2023 Jan; 206: 107070.

Doi: 10.1016/j.rmed.2022.107070

Factor de impacto: 4.3

Clasificación en cuartil: Q2

RESUMEN

RESUMEN

VALOR PREDICTIVO DE LA PRUEBA DE MARCHA DE 6 MINUTOS EN PACIENTES CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

Palabras clave: Hipertensión pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar intersticial difusa, prueba de marcha de 6 minutos, desaturación.

INTRODUCCIÓN: En la introducción, se aborda una revisión exhaustiva sobre la prevalencia, la etiopatogenia, el diagnóstico y el tratamiento de una de las enfermedades respiratorias crónicas más importantes en el ámbito clínico y científico: la hipertensión pulmonar (HP). El análisis detallado de los mecanismos fisiopatológicos y las dificultades diagnósticas que plantea esta afección se presenta como una parte fundamental para contextualizar los trabajos incluidos en esta tesis. El cuerpo principal de la tesis lo constituyen dos artículos originales publicados en revistas científicas indexadas y de alto impacto. Ambos trabajos se encuentran dentro de una línea de investigación coherente centrada en el desarrollo y la validación de herramientas pronósticas para los pacientes con hipertensión pulmonar. El primer artículo introduce un método innovador para calcular la relación distancia-desaturación durante la prueba de marcha de seis minutos (PM6M), conocida como desaturation distance ratio (DDR). Este índice se evaluó en pacientes con diferentes enfermedades respiratorias crónicas: enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) e hipertensión arterial pulmonar (HAP). El segundo artículo se focaliza en el valor pronóstico del DDR y de otro índice compuesto, el distance saturation product (DSP). Se estudia su capacidad para predecir la evolución clínica de los pacientes con HAP, comparando estos índices con la tradicional distancia caminada durante la PM6M (PM6MD).

HIPOTESIS: El trabajo de tesis presenta dos hipótesis principales:

1. El distance desaturation ratio y su versión modificada propuesta por nuestro equipo, correlacionará con las variables de función pulmonar en pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa y con Hipertensión Arterial Pulmonar.
2. La segunda es que los índices como el distance desaturation ratio, el New distance desaturation ratio y el distance saturation product, al incorporar la desaturación de oxígeno en la ecuación, presentarán un mayor poder pronóstico de supervivencia comparado con la distancia caminada en la prueba de marcha de 6 minutos.

OBJETIVOS: Los objetivos principales de este estudio fueron: i) comparar los valores del distance desaturation ratio obtenidos con el método original y el nuevo método propuesto por nuestro equipo, en pacientes con diferentes enfermedades crónicas respiratorias, ii) Evaluar la correlación entre el distance desaturation ratio y las medidas de la función pulmonar en reposo en pacientes con enfermedades respiratorias crónicas, iii) Determinar si los cambios a la saturación de oxígeno durante el ejercicio añaden valor pronóstico a la distancia caminada en la prueba de marcha de 6 minutos en pacientes con Hipertensión Arterial Pulmonar, iiiii) Realizar un subanálisis por el grupo con Hipertensión Arterial Pulmonar asociada a enfermedad del tejido conectivo.

MÉTODOS: El primer artículo es un análisis retrospectivo donde se han incluido 104 pacientes con EPOC, 104 con EPID y 100 con HAP, todos diagnosticados según las directrices internacionales que realizaron un 6MWT entre octubre de 2014 y mayo de 2015. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de nuestro hospital (HCB/2017/0469). En pacientes con HAP, la hemodinámica pulmonar se determinó por cateterismo del corazón derecho. Los cambios absolutos de SpO_2 (ΔSpO_2) se calcularon restando los valores iniciales de los determinados inmediatamente después de acabar el 6MWT. La DDR se calculó como el área de desaturación (DA) sobre el 6MWD. La DA se calculó mediante dos métodos diferentes, el propuesto originalmente por Ijiri et al. probado en este estudio (en comparación con el valor real de SpO_2 determinado en cada

paciente en reposo, antes de que empiece lo 6MWT). El segundo artículo es un estudio ambispectivo que incluye 137 pacientes con HAP: 38 con HAP idiopática/hereditaria (HAP y/h), 42 con enfermedad del tejido conectivo (CTD-PAH), 34 con hipertensión portopulmonar (PoPH), 21 con HAP asociada al VIH y 2 con enfermedad oclusiva venosa pulmonar (PVOD). Los pacientes fueron caracterizados y tratados según las recomendaciones internacionales y fueron seguidos durante 5 años. Para integrar los cambios de SpO₂ durante el ejercicio, calculamos el DDR en su forma original (a partir de un valor teórico máximo del 100%) o el valor real de SpO₂ en reposo del paciente (nuevo DDR), así como el DSP.

RESULTADOS: Los resultados obtenidos en nuestra investigación muestran que variables como la capacidad de difusión pulmonar del monóxido de carbono y la saturación de oxígeno periférica en reposo, así como la limitación del flujo de aire en pacientes con EPOC, son determinantes independientes de este nuevo índice compuesto. Los resultados indican que los índices compuestos podrían aportar una sensibilidad y especificidad más grandes en la valoración pronóstica de los pacientes con HAP, ofreciendo una información adicional relevante en comparación con la distancia caminada en el 6MWT. El propósito global de esta tesis doctoral es analizar de manera profundizada el papel y la utilidad de los índices compuestos DDR y DSP en el contexto de la prueba de marcha de 6 minutos. Se buscaba determinar si la incorporación de la desaturación de oxígeno observada durante la prueba aporta una ventaja significativa en la predicción del pronóstico clínico de los pacientes con HAP. Esto permitiría mejorar la toma de decisiones clínicas y personalizar los tratamientos para este colectivo de pacientes, con el objetivo de mejorar los resultados a largo plazo. Este trabajo representa una contribución relevante al ámbito de la investigación en enfermedades respiratorias y posee de manifiesto la importancia de desarrollar herramientas más precisas y sensibles para su estudio.

CONCLUSIONES: La distancia caminada durante la prueba de marcha de 6 minutos es un parámetro fácil de conseguir mediante la prueba de marcha de 6 minutos y presenta un gran valor pronóstico. Se ha podido observar que los índices estudiados aportan valor pronóstico similar a la distancia caminada en la prueba de marcha de 6 minutos. Por lo

tanto, la incorporación de la desaturación por el estudio de pacientes con hipertensión arterial pulmonar no aporta mayor sensibilidad y/o especificidad a la distancia caminada durante la prueba de marcha de 6 minutos.

RESUM

VALOR PREDICTIU DE LA PROVA DE MARXA DE 6 MINUTS EN PACIENTS AMB HIPERTENSÍO ARTERIAL PULMONAR

Paraules clau: Hipertensió pulmonar, malaltia pulmonar obstructiva crònica, malaltia pulmonar intersticial difusa, prova de marxa de 6 minuts, dessaturació.

INTRODUCCIÓ: En la introducció, s'aborda una revisió exhaustiva sobre la prevalença, l'etiopatogènia, el diagnòstic i el tractament d'una de les malalties respiratòries cròniques més importants en l'àmbit clínic i científic: la hipertensió pulmonar (HP). L'anàlisi detallada dels mecanismes fisiopatològics i les dificultats diagnòstiques que planteja aquesta afecció es presenta com una part fonamental per a contextualitzar els treballs inclosos en aquesta tesi. El cos principal de la tesi el constitueixen dos articles originals publicats en revistes científiques indexades i d'alt impacte. Tots dos treballs es troben dins d'una línia de recerca coherent centrada en el desenvolupament i la validació d'eines pronòstiques per als pacients amb hipertensió pulmonar. El primer article introdueix un mètode innovador per a calcular la relació distància-dessaturació durant la prova de marxa de sis minuts (PM6M), coneguda com a *desaturation distance ratio* (DDR, per les seves sigles en anglès). Aquest índex es va avaluar en pacients amb diferents malalties respiratòries cròniques: malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC), malaltia pulmonar intersticial difusa (MPID) i hipertensió arterial pulmonar (HAP). El segon article es focalitza en el valor pronòstic del DDR i d'un altre índex compost, el *distance saturation product* (DSP). S'estudia la seva capacitat per a predir l'evolució clínica dels pacients amb HAP, comparant aquests índexs amb la tradicional distància caminada durant la PM6M (PM6MD).

HIPOTESIS: El treball de tesi presenta dues hipòtesis principals:

1. El *distance desaturation ratio* i la seva versió modificada proposada pel nostre equip, presentarà una bona correlació amb les variables de funció pulmonar en pacients amb Malaltia Pulmonar Obstructiva Crònica, Malaltia Pulmonar Intersticial Difusa i amb Hipertensió Arterial Pulmonar.

2. La segona és que els índexs com el *distance desaturation ratio* , el *New distance desaturation ratio* i el *distance saturation product* , a l'incorporar la dessaturació d'oxigen en l'equació, presentarà un major poder pronòstic de supervivència comparat únicament amb la distància caminada en la prova de marxa de 6 minuts.

OBJECTIUS: Els objectius principals d'aquest estudi van ser: i) comparar els valors del *distance desaturation ratio* obtinguts amb el mètode original i el nou mètode proposat pel nostre equip, en pacients amb diferents malalties cròniques respiratòries, ii) Avaluar la correlació entre el *distance desaturation ratio* i les mesures de la funció pulmonar en repòs en pacients amb malalties respiratòries cròniques, iii) Determinar si els canvis a la saturació d'oxigen durant l'exercici afegeixen valor pronòstic a la distància caminada a la prova de marxa de 6 minuts en pacients amb Hipertensió Arterial Pulmonar, iiiii) Realitzar un subanàlisi pel grup amb Hipertensió Arterial Pulmonar associada a malaltia del teixit connectiu.

MÈTODES: El primer article és una anàlisi retrospectiva on s'han inclòs 104 pacients amb MPOC, 104 amb MPID i 100 amb HAP, tots diagnosticats segons les directrius internacionals que van realitzar un 6MWT entre octubre de 2014 i maig de 2015. L'estudi va ser aprovat pel Comitè d'Ètica del nostre hospital (HCB/2017/0469). En pacients amb HAP, l'hemodinàmica pulmonar es va determinar per cateterisme del cor dret, també seguint procediments estàndard. Els canvis absoluts de SpO_2 (ΔSpO_2) es van calcular restant els valors inicials dels determinats immediatament després d'acabar el 6MWT. El DDR es va calcular com l'àrea de dessaturació (DA) sobre el 6MWD. La DA es va calcular mitjançant dos mètodes diferents, el proposat originalment per Ijiri et al. provat en aquest estudi (en comparació amb el valor real de SpO_2 determinat en cada pacient en repòs, abans que comenci el 6MWT). El segon article és un estudi ambispectiu que inclou 137 pacients amb HAP: 38 amb HAP idiopàtica/hereditària (HAP i/h), 42 amb malaltia del teixit connectiu (CTD-PAH), 34 amb hipertensió porto-pulmonar (PoPH), 21 amb HAP associada al VIH i 2 amb malaltia oclusiva venosa pulmonar (PVOD). Els pacients van ser caracteritzats i tractats segons les recomanacions internacionals i van ser seguits durant 5 anys. Per integrar els canvis de SpO_2 durant l'exercici, vam calcular el DDR en la seva

forma original (a partir d'un valor teòric màxim del 100%) o el valor real de SpO₂ en repòs del pacient (nou DDR), així com el DSP.

RESULTATS: Els resultats obtinguts en la nostra recerca mostren que variables com la capacitat de difusió pulmonar del monòxid de carboni i la saturació d'oxigen perifèrica en repòs, així com la limitació del flux d'aire en pacients amb MPOC, són determinants independents d'aquest nou índex compost. Els resultats indiquen que els índexs composts podrien aportar una sensibilitat i especificitat més grans en la valoració pronòstica dels pacients amb HAP, oferint una informació addicional rellevant en comparació amb la distància caminada a PM6M. El propòsit global d'aquesta tesi doctoral és analitzar de manera aprofundida el paper i la utilitat dels índexs composts DDR i DSP en el context de la prova de marxa de 6 minuts. Es buscava determinar si la incorporació de la dessaturació d'oxigen observada durant la prova aporta un avantatge significatiu en la predicció del pronòstic clínic dels pacients amb HAP. Això permetria millorar la presa de decisions clíniques i personalitzar els tractaments per a aquest col·lectiu de pacients, amb l'objectiu de millorar els resultats a llarg termini. Aquest treball representa una contribució rellevant a l'àmbit de la recerca en malalties respiratòries i posa de manifest la importància de desenvolupar eines més precises i sensibles pel seu estudi.

CONCLUSIONS: La distància caminada durant la prova de marxa de 6 minuts és un paràmetre fàcil d'aconseguir mitjançant la prova de marxa de 6 minuts i presenta un gran valor pronòstic. S'ha pogut observar que els índexs estudiats aporten valor pronòstic similar a la distància caminada a la prova de marxa de 6 minuts. Per tant, la incorporació de la dessaturació per l'estudi de pacients amb hipertensió arterial pulmonar no aporta major sensibilitat i/o especificitat a la distància caminada durant la prova de marxa de 6 minuts.

PRESENTACIÓN

Presentación

La presentación de esta tesis doctoral se realiza en forma de compendio de artículos publicados según la normativa aprobada por la Comisión de Doctorado de la Universidad de Barcelona (UB).

En la introducción se detalla la prevalencia y la etiopatogenia así como el diagnóstico y el tratamiento de una de las enfermedades respiratorias crónicas más relevantes, la hipertensión pulmonar.

El núcleo de la tesis doctoral lo constituyen 2 artículos originales publicados en reconocidas revistas científicas indexadas de alto impacto. Todos los artículos pertenecen a una misma línea de investigación, el primero describe un método nuevo y más sensible para calcular la relación distancia-desaturación durante la prueba de marcha de 6-minutos (DDR, *desaturation distance ratio*, siglas en inglés) en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) e hipertensión arterial pulmonar (HAP) y muestra que la capacidad de difusión pulmonar del monóxido de carbono (DL_{CO}) y la saturación de oxígeno periférica (SpO_2) en reposo (más la limitación del flujo de aire en pacientes con EPOC) fueron determinantes independientes de la nueva variable, el DDR. El segundo artículo estudia el valor pronóstico de los índices compuestos (DDR y el producto de saturación-distancia (DSP)) en los pacientes con HAP comparándolos con la distancia caminada durante la prueba de marcha de 6 minutos (PM6MD).

El propósito de esta Tesis Doctoral fue entender el papel y el valor pronóstico que tienen los índices compuestos durante la prueba de marcha de 6 minutos (PM6M) en los pacientes con HAP para determinar si la incorporación de la desaturación que presentan los pacientes durante la PM6M aporta mayor sensibilidad en el estudio pronóstico de éstos en comparación con la PM6MD.

INTRODUCCIÓN

1. Concepto de Hipertensión pulmonar

La Hipertensión Pulmonar (HP) es una enfermedad crónica progresiva de baja prevalencia, pero con un alto impacto biopsicosocial por su elevada morbimortalidad.

Viene definida por un concepto hemodinámico. La persona que la padece presenta un aumento de la presión en la circulación pulmonar debida a una vasculopatía angiogénica-proliferativa pulmonar caracterizada por la presencia de proliferación intimal, hipertrofia muscular, dilataciones, lesiones plexiformes y arteritis, todo ello ocasionando un crecimiento celular en la pared del vaso que reduce su luz (1).



Figura 1A. Corte sagital de una arteria pulmonar normal

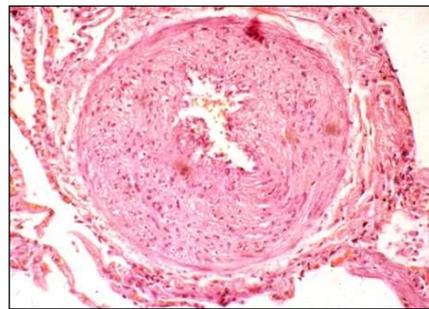


Figura 1B. Corte sagital de una arteria pulmonar patológica

La imagen 1A corresponde con una arteria pulmonar sana donde presenta un diámetro de la luz vascular conservado. Por otro lado, en la figura 2B. podemos observar una imagen de una arteria pulmonar enferma, con la presencia de hipertrofia e hiperplasia celular que reduce de manera grave la luz vascular comprometiendo la circulación pulmonar y aumentando la presión arterial pulmonar. Original doctorando.

La HP se caracteriza por un aumento de la resistencia vascular pulmonar (RVP), ocasionando insuficiencia cardiaca por disfunción del ventrículo derecho (VD) y una alta probabilidad de muerte prematura (2).

Desde un punto de vista etiológico podemos encontrar diferentes causas (figura 2) por las cuales se puede presentar la HP (de mayor a menor frecuencia):

- La causa más frecuente de HP es la insuficiencia cardiaca izquierda ocasionada por un problema en el corazón izquierdo (problema de bomba o problema valvular).
- La causada por un estrechamiento de las arterias pulmonares debido a hipoxemia crónica como consecuencia de enfermedades respiratorias crónicas, tales como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o la enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID).
- La causada por una disminución del calibre de la arteria pulmonar debida a la hiperplasia e hipertrofia de las células endoteliales y musculares lisas de la pared vascular, como la encontramos en la HAP.
- Asociada a la obstrucción de las arterias pulmonares ocasionada por un tromboembolismo pulmonar (TEP).

El hecho que haya tantas causas que puedan desarrollar HP y que las características hemodinámicas de las mismas son distintas, hace que ésta sea una enfermedad de difícil filiación, seguimiento y manejo.

Los rasgos característicos de la vasculatura pulmonar remodelada en pacientes con HP incluyen: vasoconstricción pulmonar, engrosamiento de las paredes de las arterias pulmonares, muscularización de arteriolas pulmonares previamente no muscularizadas, trombosis y aparición de lesiones plexiformes u otras formaciones vasculares complejas que originan arterias pulmonares remodeladas.

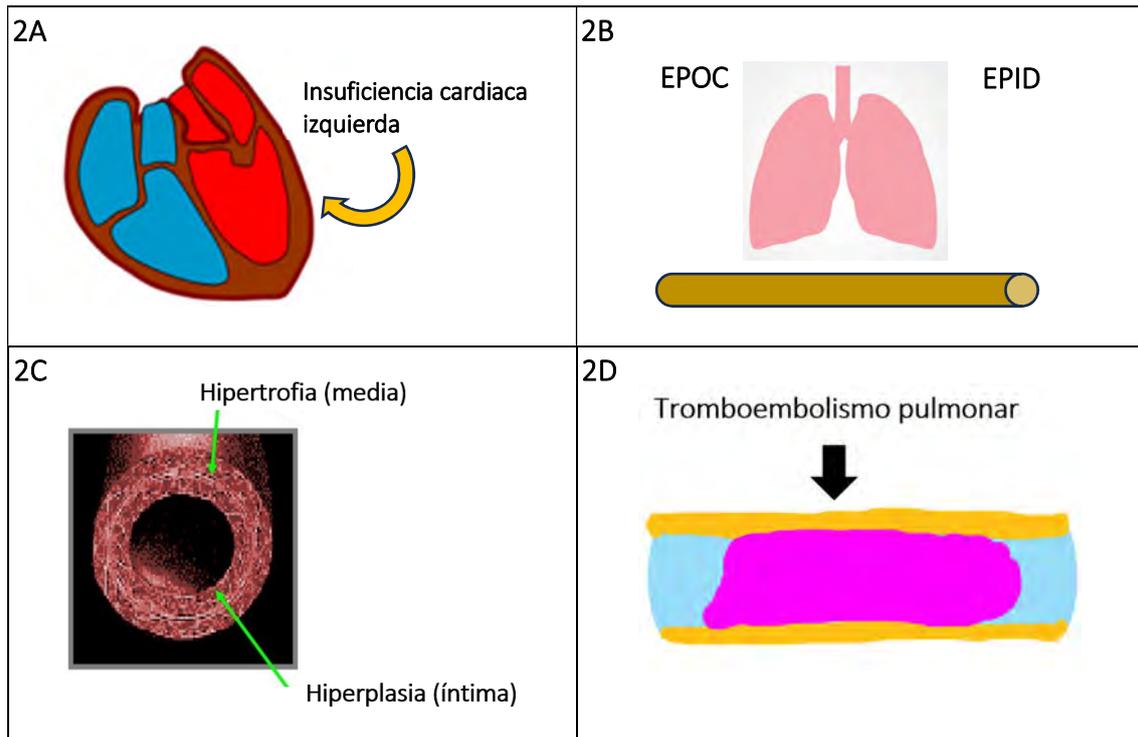


Figura 2. Distintos mecanismos que pueden producir hipertensión pulmonar. Original doctorando.

Figura 2A: Problemas en el corazón izquierdo (disfunción ventricular o valvular)

Figura 2B: Estrechamiento de la arteria pulmonar por hipoxemia crónica causada por enfermedades respiratorias.

Figura 2C: Disminución del calibre por engrosamiento de la pared de la arteria pulmonar por HAP

Figura 2D: Obstrucción de circulación pulmonar a causa de trombos

El remodelado de la vasculatura pulmonar se produce por los siguientes mecanismos (3–6):

1. Disfunción endotelial pulmonar:

- Desequilibrio entre vasodilatadores y vasoconstrictores producidos localmente
- Secreción excesiva de diferentes factores que influyen en la supervivencia y el crecimiento celular

- Fenotipo proinflamatorio
- Cambios en los procesos metabólicos
- Adquisición de propiedades mesenquimales
- Disminución de la formación de tubos

2. Disfunción de la musculatura lisa vascular

- Vasoconstricción sostenida
- Mayor capacidad para migrar, proliferar y sobrevivir
- Cambios en los procesos metabólicos
- Alteración de la expresión, función y regulación de canales iónicos
- Remodelación de la matriz extracelular
- Movilización y reclutamiento de células progenitoras.

3. Inflamación persistente y desregulación inmune

- Sobreexpresión de diversos agentes inflamatorios mediadores, incluidos IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, CCL2, CCL5, CXCL9, CXCL10, leptina, MIF, y TNF- α
- Infiltración perivascular de células inflamatorias compuesta por células T CD4+ y CD8+, Linfocitos B, células T asesinas naturales, neutrófilos, macrófagos y mastocitos.

1.1. Una nueva definición de Hipertensión pulmonar

Hasta el simposio mundial celebrado en Niza el año 2018 la HP se definía como un aumento de la presión arterial pulmonar media (PAPm) medida mediante cateterismo cardíaco derecho superior a 25 mmHg con una RVP de 3 unidades Wood. Esta definición no contempla a aquellas personas que presentan una PAPm de entre 21mmHg y 24mmHg y que están en claro riesgo de progresión de la enfermedad. Es por ello por lo que en las últimas guías clínicas (2) se ha redefinido el punto de corte para definir HP y así poder considerar todas las alteraciones hemodinámicas y dar respuesta terapéutica y

de seguimiento a todas estas personas. Para definir correctamente las características hemodinámicas de los pacientes con HP primero debemos identificar si su HP es pre-capilar, post-capilar o combinada. Entendemos como HP post-capilar cuando la causa es principalmente por un fallo cardiaco izquierdo y donde podemos observar una PAPm superior a 20mmHg, una presión de enclavamiento pulmonar (PAWP) superior a 15 mmHg pero con una RVP inferior o igual a 2 unidades Wood. La HP pre-capilar estará definida por una PAPm superior a 20mmHg, una PAWP inferior o igual a 15mmHg y una RVP superior a 2 unidades Wood. También podemos encontrarnos con pacientes con una HP combinada donde se observa una PAPm superior a 20 mmHg, una PAWP superior a 15mmHg y una RVP superior a 2 unidades Wood (podemos también encontrar la RVP expresada en dinas/s/cm⁵. Tanto las unidades Wood como las dinas/s/cm⁵ están aceptadas (1 unidad Wood = 80 dinas/s/cm⁵).

El aumento anormal de la PAPm no es suficiente para afirmar que un paciente padece HP ya que ésta puede estar causada por un aumento del gasto cardiaco o de la PAWP. Por ello, desde el simposio mundial de HP el año 2018 celebrado en Niza, se propone incluir la presencia de una RVP >2 Unidades Wood en la definición de todas las formas de HP precapilar asociada con PAPm >20 mmHg (7).

Tabla 1. Definiciones hemodinámicas de las diferentes formas de Hipertensión Pulmonar

Definiciones	Características
HP pre-capilar	PAPm >20mmHg PAWP ≤15mmHg RVP > 2UW
HP post-capilar	PAPm >20mmHg PAWP >15mmHg RVP <2UW
HP Combinada (post y pre-capilar)	PAPm >20mmHg PAWP > 15mmHg RVP >2UW

PAPm: Presión arterial pulmonar media; PAWP: Presión arterial de enclavamiento pulmonar;
RVP: Resistencia vascular pulmonar; UW: Unidades Wood.

Tabla modificada de Humbert et al (2)

1.2. Clasificación de las diferentes formas de HP

Desde el primer simposio de HP en el año 1973, la clasificación clínica de HP ha ido cambiando según se han ido conociendo mejor la etiología y los mecanismos fisiopatológicos de las distintas enfermedades que pueden presentarse asociadas a la HP. Actualmente, según su etiología, los pacientes con HP se clasifican en 5 grupos distintos bien identificados (ver tabla 2) (2):

GRUPO 1- HAP

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una condición caracterizada por la elevación de la presión sanguínea en las arterias pulmonares.

Puede presentarse en diversas formas según su etiología:

- HAP Idiopática (origen desconocido): Esta forma de HAP no tiene una causa identificable. Se diagnostica después de excluir otras posibles causas. Es relativamente rara y se cree que puede involucrar factores genéticos y ambientales no identificados. Los síntomas incluyen disnea, fatiga, síncope y en casos severos, insuficiencia cardíaca derecha.
- HAP Hereditaria: Esta variante es causada por mutaciones genéticas, como las que afectan al gen BMPR2. Las personas con antecedentes familiares de HAP tienen un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad. Los síntomas y el tratamiento son similares a los de la HAP idiopática, pero el pronóstico puede variar según la mutación específica.
- HAP asociada a Fármacos o Toxinas: Ciertos medicamentos y sustancias tóxicas pueden desencadenar HAP. Entre estos se incluyen el uso de anorexígenos, anfetaminas y algunos medicamentos de tipo quimioterápicos. La prevención consiste en evitar la exposición a estas sustancias y la retirada de los mismos lo antes posible.
- HAP Asociada a: Se presenta en asociación con otras enfermedades. Las más comunes incluyen:
 - VIH: La infección por VIH puede causar HAP debido a la inflamación crónica y la infección directa de las células endoteliales pulmonares.
 - Enfermedad del Tejido Conectivo: Condiciones como la esclerodermia o el lupus pueden dañar las arterias pulmonares, llevando a HAP.
 - Enfermedades Hepáticas: Enfermedades hepáticas avanzadas, como la cirrosis, pueden resultar en hipertensión portal y, en consecuencia, HAP.
 - Enfermedades Cardíacas Congénitas: Defectos cardíacos presentes al nacimiento que afectan la circulación pulmonar pueden causar HAP si no se corrigen adecuadamente.
 - Esquistosomiasis

- HAP con características veno-oclusivas o hemangiomatosis capilar pulmonar
- HP persistente del recién nacido

Esta tesis se enfoca en pacientes con HAP, una afección potencialmente mortal caracterizada por un aumento de la resistencia vascular pulmonar que puede llevar a la insuficiencia del ventrículo derecho. En EE. UU., la prevalencia es de 10,6 por millón de adultos, mientras que en España es de 20,7. La enfermedad afecta principalmente a mujeres jóvenes de 20 a 50 años, y sus síntomas, como disnea y fatiga, pueden confundirse con otras patologías. Un diagnóstico temprano es crucial, ya que sin tratamiento, la mediana de supervivencia es de solo 2,8 años. En etapas avanzadas, los pacientes presentan signos de insuficiencia cardíaca derecha.

GRUPO 2- HP asociada a enfermedad del corazón izquierdo

La hipertensión pulmonar del grupo 2, también conocida como hipertensión pulmonar asociada a enfermedades del corazón izquierdo, es una forma común de hipertensión pulmonar. Este tipo se desarrolla como consecuencia de condiciones que afectan el corazón izquierdo, incluyendo insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedades valvulares (como la estenosis o insuficiencia mitral), y la disfunción ventricular izquierda. El aumento de la presión en el corazón izquierdo se transmite hacia las arterias pulmonares, elevando la presión en estos vasos. Los síntomas principales incluyen disnea, fatiga y edema en extremidades inferiores.

El tratamiento se centra en manejar la enfermedad cardíaca subyacente con medicamentos para la insuficiencia cardíaca, como diuréticos, y en algunos casos, intervenciones quirúrgicas para reparar las válvulas cardíacas. La gestión adecuada de la condición cardíaca puede ayudar a aliviar los síntomas y mejorar la calidad de vida del paciente.

GRUPO 3- HP asociada a enfermedades respiratorias e hipoxemia

La hipertensión pulmonar del grupo 3 se asocia a enfermedades pulmonares y/o hipoxemia. Este tipo de hipertensión pulmonar ocurre cuando las enfermedades pulmonares crónicas, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) causan una disminución prolongada en los niveles de oxígeno en la sangre. La hipoxemia crónica conduce a la constricción de las arterias pulmonares y a la remodelación vascular, ocasionando una mayor presión arterial pulmonar.

Los síntomas comunes incluyen disnea, fatiga, mareos y, en casos avanzados, insuficiencia cardíaca derecha. El diagnóstico se realiza mediante estudios de imagen, pruebas de función pulmonar y cateterismo cardíaco derecho. El tratamiento se centra en la gestión de la enfermedad pulmonar subyacente, con el uso de oxigenoterapia a largo plazo y medicamentos específicos para la hipertensión pulmonar en casos seleccionados. La mejora de la oxigenación y el control de la enfermedad pulmonar son cruciales para el manejo de esta condición.

GRUPO 4- HP asociada a tromboembolismo pulmonar crónico

La hipertensión pulmonar del grupo 4, conocida como hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC), es una forma de hipertensión pulmonar causada por coágulos de sangre que obstruyen la luz vascular de las arterias pulmonares. Estos coágulos se organizan y endurecen, bloqueando el flujo sanguíneo y aumentando la presión arterial pulmonar.

Los síntomas de HPTEC incluyen disnea progresiva, fatiga, y en casos graves, síncope e insuficiencia cardíaca derecha. El diagnóstico se confirma mediante técnicas de imagen como la gammagrafía de ventilación/perfusión (VA/Q) y la angiografía pulmonar. El tratamiento principal es la endarterectomía pulmonar, un procedimiento quirúrgico para eliminar los coágulos organizados. Para aquellos no candidatos a cirugía, se consideran alternativas como la angioplastia pulmonar con balón y tratamientos médicos

específicos, incluyendo anticoagulantes y fármacos para la HAP. La detección y tratamiento temprano son esenciales para mejorar el pronóstico de la enfermedad.

GRUPO 5- HP multifactorial

La hipertensión pulmonar del grupo 5 se clasifica como "hipertensión pulmonar de mecanismo no aclarado o multifactorial". Este grupo incluye formas de hipertensión pulmonar que no encajan claramente en las otras categorías debido a sus causas complejas y múltiples. Las condiciones asociadas pueden ser diversas, incluyendo trastornos hematológicos como la anemia hemolítica crónica, enfermedades sistémicas como la sarcoidosis, trastornos metabólicos como la enfermedad de almacenamiento lisosómico, y otras condiciones raras.

El mecanismo exacto de cómo estas condiciones causan hipertensión pulmonar no siempre se comprende bien, pero puede involucrar factores como la inflamación crónica, la obstrucción vascular y la alteración del metabolismo celular. Los síntomas incluyen dificultad para respirar, fatiga y, en casos graves, insuficiencia cardíaca derecha. El tratamiento se enfoca en manejar la enfermedad subyacente y puede incluir medicamentos específicos para reducir la presión en las arterias pulmonares y mejorar la función cardíaca.

Tabla 2. Clasificación clínica de la Hipertensión pulmonar**Grupo 1. Hipertensión arterial pulmonar (HAP)**

- 1.1. HAP idiopática
 - 1.1.1. No respondedora a prueba vasodilatadora
 - 1.1.2. Respondedora a prueba vasodilatadora
- 1.2. HAP hereditaria
- 1.3. HAP inducida por fármacos o toxinas
- 1.4. HAP asociada con:
 - 1.4.1. Enfermedad del tejido conectivo
 - 1.4.2. Infección por VIH
 - 1.4.3. Hipertensión portal
 - 1.4.4. Enfermedad cardíaca congénita
 - 1.4.5. Esquistosomiasis
- 1.5. HAP con características evidentes de involucración venosa/capilar
- 1.6. Síndrome de HP del neonato /PPHN)

Grupo 2. HP asociada enfermedad cardíaca izquierda

- 2.1. HP debida a fallo cardíaco con FEVI preservada
- 2.2. HP debida a fallo cardíaco con FEVI reducida
- 2.3. Enfermedad cardíaca valvular
- 2.4. Condiciones cardiovasculares congénitas/adquiridas que conducen a HP post-capilar

Grupo 3. HP asociada enfermedad pulmonar y/o hipoxia

- 3.1. Enfermedad pulmonar obstructiva
- 3.2. Enfermedad pulmonar restrictiva
- 3.3. Otra enfermedad pulmonar con patrón restrictivo/obstructivo mixto
- 3.4. Síndromes de hipoventilación
- 3.5. Hipoxia sin enfermedad pulmonar (altitud)
- 3.6. Alteraciones pulmonares del desarrollo

Grupo 4. HP asociada a obstrucciones de arterias pulmonares

- 4.1. HP tromboembólica crónica
 - 4.2. Otras obstrucciones de la arteria pulmonar
-

Tabla 2. Clasificación clínica de la Hipertensión pulmonar (continuación)

Grupo 5. HP con mecanismos inciertos y/o multifactoriales

- 5.1. Trastornos hematológicos
 - 5.2. Trastornos sistémicos
 - 5.3. Trastornos metabólicos
 - 5.4. Enfermedad renal crónica con o sin hemodiálisis
 - 5.5. Tumor pulmonar con microangiopatía trombótica
 - 5.6. Mediastinitis fibrosante
-

Abreviaciones: HAP: hipertensión arterial pulmonar; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana; HP, hipertensión pulmonar; FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; PVDA, prueba vasodilatadora aguda. Original Doctorando.

Una adecuada clasificación de la HP es fundamental para planificar el tratamiento óptimo, garantizando la estabilidad de la enfermedad y una mejora en los síntomas. Por lo tanto, realizar un estudio diagnóstico exhaustivo y contar con la interpretación experta de los resultados obtenidos en estas pruebas es de vital importancia.

Cuando un paciente acude a la consulta del neumólogo con sospecha de HP, se requiere una serie de pruebas diagnósticas para confirmar o descartar las causas más frecuentes de HP. Posteriormente la prueba de *screening* que más nos ayudará con la sospecha diagnóstica es el ecocardiograma y, finalmente, el cateterismo derecho nos confirmará el diagnóstico. Otras exploraciones tales como la PM6M o la prueba de esfuerzo incremental (PEIC) nos ayudaran a evaluar la situación de riesgo de los pacientes.

2. Diagnóstico y seguimiento de la Hipertensión pulmonar

2.1. Ecocardiografía transtorácica

El ecocardiograma es una herramienta fundamental en la evaluación y diagnóstico de la hipertensión pulmonar (HP), permitiendo estimar la presión arterial pulmonar de manera no invasiva. Uno de los parámetros clave en esta estimación es la velocidad máxima de regurgitación tricuspídea ($V_{\text{máx RT}}$), la cual es esencial para estimar la presión arterial pulmonar sistólica (PAP_s).

La regurgitación tricuspídea se refiere al flujo retrógrado de sangre desde el ventrículo derecho hacia la aurícula derecha a través de la válvula tricúspide. Mediante el uso de Doppler continuo en el ecocardiograma, se puede medir la velocidad máxima de este flujo regurgitante. La ecuación de Bernoulli modificada se aplica para convertir esta velocidad en un gradiente de presión. La ecuación es:

$$PAP_s = 4 \times (V_{\text{máx RT}})^2 + PAD$$

La $V_{\text{máx RT}}$ es la velocidad máxima de regurgitación tricuspídea y PAD es la presión auricular derecha estimada, que puede variar entre 5 y 20 mmHg dependiendo de la visualización de la vena cava inferior y su respuesta a la inspiración. Esta estimación proporciona un valor de la PAP_s , que es un indicador clave en el diagnóstico de hipertensión pulmonar.

Por otro lado, gracias al ecocardiograma podemos detectar signos indirectos que pueden indicar la presencia de HP. Entre ellos, se incluyen (8,9):

1. Aumento del tamaño del ventrículo derecho (VD): El VD puede estar dilatado debido a la sobrecarga de presión. Una relación de tamaño VD/VI (ventrículo izquierdo) mayor a 1 en vista apical cuatro cámaras sugiere HP.
2. Hipertrofia del ventrículo derecho: Engrosamiento de las paredes del VD como respuesta a la presión elevada.

3. D-septum o aplanamiento del septo interventricular: Este hallazgo indica presión elevada en el VD que deforma el septo interventricular, observable en las vistas paraesternal y subcostal.
4. Dilatación de la aurícula derecha (AD): La dilatación de la AD sugiere una presión de llenado elevada secundaria a la HP.
5. Función sistólica del VD: Evaluada mediante el desplazamiento sistólico del plano anular tricuspídeo (TAPSE), el Doppler tisular del anillo tricuspídeo (S') y la fracción de acortamiento del VD.
6. Presión en la vena cava inferior (VCI): Una VCI dilatada con una pobre colapsabilidad durante la inspiración sugiere una presión auricular derecha elevada, lo que es compatible con HP.
7. Insuficiencia pulmonar: La presencia de regurgitación pulmonar puede ser evaluada para obtener un estimado de la presión diastólica pulmonar.
8. Evaluación de la función del ventrículo izquierdo: Dado que la HP puede tener causas relacionadas con enfermedades del VI, es crucial evaluar la función diastólica y sistólica del VI.
9. Interdependencia ventricular: La interacción entre los ventrículos debido a la HP puede alterar la función del VI, especialmente en diástole.

El ecocardiograma no solo proporciona una estimación de la presión arterial pulmonar, sino que también permite evaluar las consecuencias estructurales y funcionales de la HP sobre el corazón derecho y su impacto en la hemodinámica cardíaca global. A través de una evaluación detallada y sistemática de estos parámetros, el ecocardiograma se establece como una herramienta esencial en la detección, evaluación y monitoreo de la hipertensión pulmonar, contribuyendo significativamente al manejo clínico de los pacientes afectados por esta condición.

Cómo se estima la HP mediante Ecocardiografía transtorácica

Según las guías de práctica clínica para la HP para evaluar el riesgo de padecer HP mediante Ecocardiografía se estimará el valor estimado de la PAPs mediante el análisis del flujo regurgitante pulmonar.

Se considera que si una persona presenta un valor de PAPs mayor de 36 mmHg tiene una alta probabilidad de padecer HP (10–12).

Si la sospecha clínica de padecer HP del grupo 1 o 4 es alta el paciente deberá ser remitido a su centro de referencia para confirmar la existencia de la enfermedad mediante un cateterismo cardiaco derecho.

Procedimiento para la estimación de la HP por ecocardiografía

Imagen 3 cámaras: ejemplo paciente con HP. En un paciente sin HP lo habitual es que tanto el ventrículo y la aurícula izquierda presenten un volumen y un diámetro superior al ventrículo y aurícula derecha. Original del doctorando.

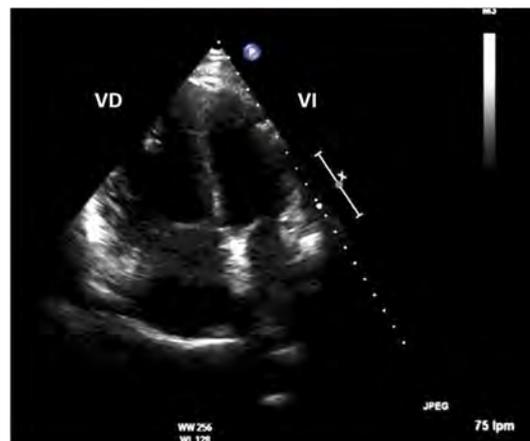


Figura 3. Ecocardiograma 4 cámaras para estudio de la HP.

En la Figura 3 se puede observar, en la parte superior izquierda, como el ventrículo derecho (VD) se presenta mayor que el ventrículo izquierdo (VI) debido a la presencia de HP. (*VD > VE).

También se visualiza allanamiento del septum causado por la presencia de HP.

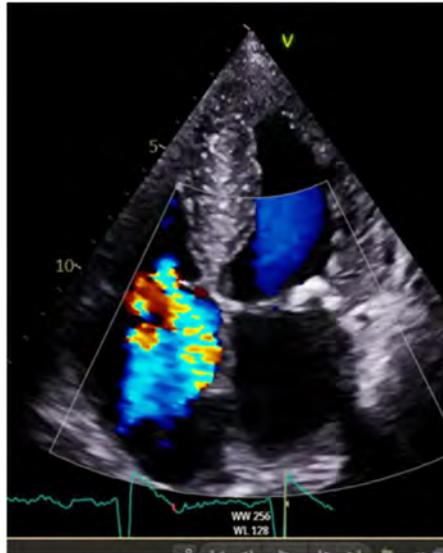


Figura 4. Ecocardiograma 4 cámaras para estudio de la HP. Original del doctorando.

En la Figura 4 se visualizan los dos ventrículos en la parte superior de la imagen y las dos aurículas debajo. En la ecocardiografía: tenemos una imagen en espejo, por lo tanto las cavidades que visualizamos en la parte izquierda de la imagen corresponden a las cavidades derechas (aurícula y ventrículo derechos) y las que vemos a la derecha de la imagen son ventrículo y aurícula izquierda.

El color de la imagen en la ecocardiografía Doppler: el color rojo siempre va arriba (se acerca al transductor) y el morado va abajo (se aleja del transductor) cuando hay una mezcla de colores quiere decir que hay un flujo de sangre que devuelve hacia la aurícula hay un escape. Esto nos permite poner el Doppler y con él estimar el valor de la PAPs.

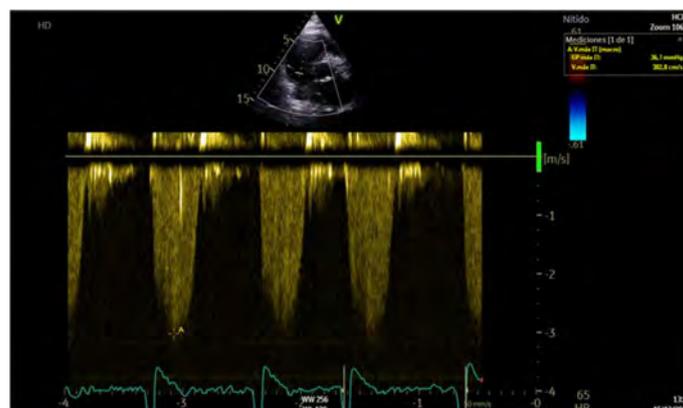


Figura 5. Imagen Doppler para el estudio de la HP por ecocardiografía. Original Doctorando.

En este caso calculamos el gradiente de presión que es de: 36,7 mmHg tal y como se muestra en la imagen. Le estimamos un valor de PAD de 5-10mmHg y le sumamos 10 al gradiente AD-VD y tenemos una PAPs estimada de 47 mmHg. En este caso estaríamos ante la sospecha de una HP de grado moderado-severo.

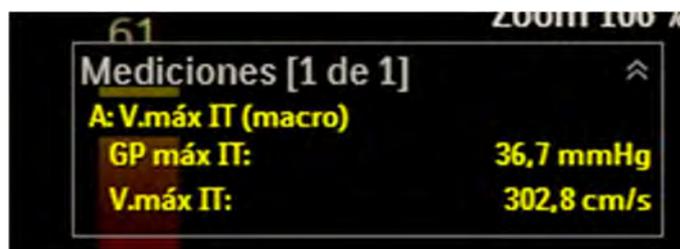


Figura 6. Imagen Doppler para el estudio de la HP por ecocardiografía. Original doctorando.

Si vemos signos indirectos como allanamiento del septum interventricular, vena cava dilatada que no colapsa en inspiración y ventrículo derecho dilatado con motilidad reducida le podemos sumar 20 mmHg.

Análisis del flujo regurgitante pulmonar

El gradiente pico entre la arteria pulmonar y el ventrículo derecho lo calculamos utilizando la ecuación de Bernoulli a partir de la insuficiencia tricuspídea.

Para estimar la PAPm debemos sumar a este valor la presión diastólica estimada del ventrículo. Es un método ampliamente aceptado y validado ante las presiones registradas mediante cateterismo cardiaco derecho (13,14)

$$PAPs = 4V^2 + PAD$$

Abreviaturas: PAPs, presión arterial pulmonar sistólica; V, velocidad IT; PAD, presión aurícula derecha.

Si la sospecha clínica de padecer HP del grupo 1 o 4 es alta el paciente deberá ser remitido a su centro de referencia para confirmar la existencia de la enfermedad mediante un cateterismo cardiaco derecho.

2.2. Prueba de marcha de 6 minutos (PM6M)

La prueba de marcha de 6 minutos (PM6M) es una prueba diagnóstica, no invasiva y coste-efectiva, aceptada para el diagnóstico y seguimiento de enfermedades cardiopulmonares crónicas. Aporta una valiosa información acerca del comportamiento del intercambio de gases pulmonares y de la tolerancia al ejercicio mediante la medición de la saturación periférica de oxígeno (SpO₂) y la distancia total caminada (PM6M) (15–20).

Es una prueba de campo estandarizada, que se realiza en un corredor de 30 metros demarcados por 2 conos separados 29 metros entre ellos. La persona debe caminar el máximo de metros posibles en un tiempo máximo de 6 minutos.

Al inicio y al final de la prueba se recogerá:

- La saturación periférica de oxígeno (SpO₂)
- La frecuencia cardiaca (FC)
- La tensión arterial no invasiva (TA)
- Percepción de disnea y fatiga mediante la escala de Borg.

Es muy importante que las pruebas las realice personal formado especializado en la prueba de marcha. A causa del efecto aprendizaje, la primera vez que un paciente realiza esta prueba debe hacerlo 2 veces (21).

La PM6M sirve principalmente para estudiar la limitación al esfuerzo que tiene la persona y para poder observar si el paciente presenta una mejora o un empeoramiento clínico. Es una prueba de campo muy utilizado en estudios y ensayos clínicos para evaluar el impacto que tiene un fármaco sobre la clínica del paciente. También es una prueba que sirve para poder evaluar el impacto que tiene un programa de rehabilitación cardiopulmonar en pacientes con enfermedades respiratorias crónicas.

Gracias a las ecuaciones de referencia de la PM6M podemos determinar si los metros caminados por las personas que realizan la PM6M están dentro de los parámetros de normalidad comparados con individuos libres de enfermedad cardiopulmonar

seleccionados de la población general y con las mismas características antropométricas que el individuo estudiado (22,23).

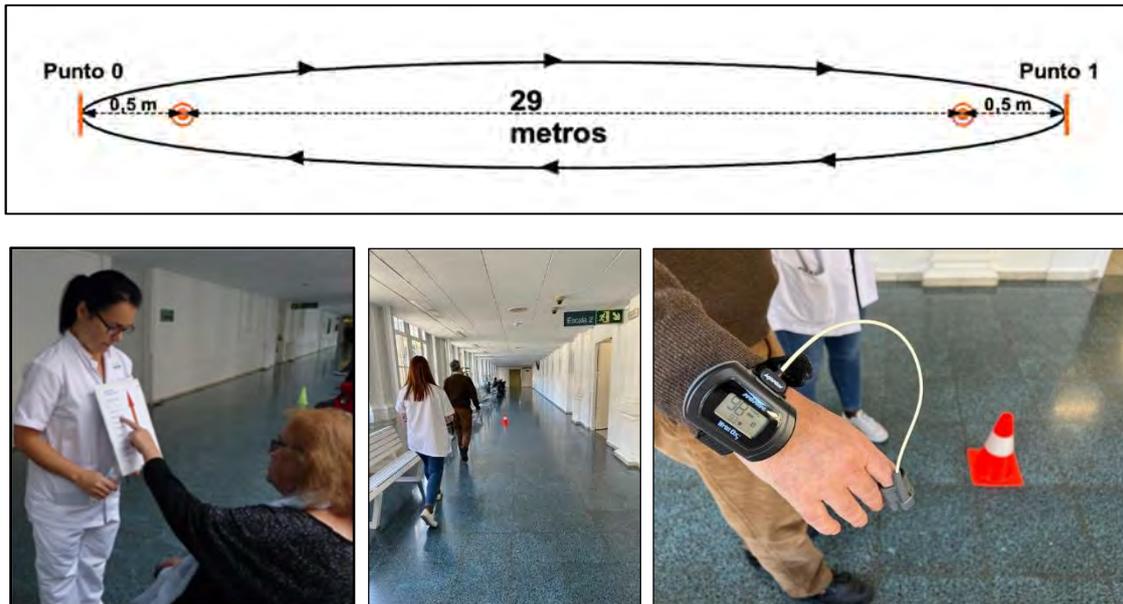


Figura 7. Diagrama del espacio físico del PM6M en pasillo de 30 metros (1,2). Abajo, fotos del uso de pulsioximetría de pulsera para medición de la SpO_2 (3). Original del doctorando

Hoy día ayuda en la titulación y en la indicación de oxigenoterapia crónica domiciliaria (OCD) en pacientes que presentan hipoxemia leve-moderada durante la caminata con enfermedades respiratorias crónicas (24). En pacientes con HAP, existen estudios que consiguen demostrar una relación entre la distancia recorrida durante la PM6M y la supervivencia a 5 años vista (25).

Algunos trabajos nos indican que una mejora de más de 33 metros en la PM6M se considera clínicamente relevante para pacientes diagnosticados de HAP (26,27).

La distancia máxima caminada en la prueba de marcha de seis minutos (PM6M) es un parámetro crucial en la evaluación de la HAP. Esta prueba mide la distancia que un paciente puede caminar en un periodo de seis minutos sobre una superficie plana, proporcionando una evaluación sencilla y reproducible de la capacidad funcional.

Algunos estudios han demostrado que distancias menores a 300 metros están asociadas con un incremento en la mortalidad y morbilidad en pacientes con HAP (25). Además, la PM6MD es un componente clave en las escalas de riesgo de HAP, utilizadas para

estratificar a los pacientes en diferentes niveles de riesgo y guiar las decisiones terapéuticas.

La distancia máxima caminada en la PM6M también es la variable principal en la mayoría de los ensayos clínicos que han evaluado la eficacia de nuevos fármacos para la HAP. La capacidad de un tratamiento para mejorar la distancia caminada se considera un indicador directo de su beneficio clínico. Por lo tanto, la distancia máxima caminada durante la PM6M ayuda a monitorizar la progresión de la enfermedad y juega un papel fundamental en la aprobación y el desarrollo de nuevas terapias para la HAP.

2.3. Prueba de ejercicio incremental cardiopulmonar (PEIC)

El paciente con HP presenta una disnea a pequeños esfuerzos y una pobre capacidad de ejercicio. Ante la sospecha de HP debemos constatar si la persona sufre algún tipo de limitación al realizar esfuerzo para así poder determinar el impacto que tiene la enfermedad sobre su calidad de vida.

La prueba de esfuerzo incremental mediante cicloergómetro (fig. 8) se realiza a los pacientes con sospecha de HP para poder evaluar la tolerancia al ejercicio y la limitación que puede ocasionar a la HP. La PEIC nos permite estudiar cómo se comporta el intercambio de gases pulmonares en el esfuerzo con la medición de parámetros como el consumo de oxígeno (VO_2) o la producción de dióxido de carbono (VCO_2) y la saturación periférica de oxígeno (SpO_2).

Es una prueba útil para evaluar la tolerancia al esfuerzo y la causa de la limitación funcional. También permite evaluar las mejoras clínicas en pacientes con tratamientos específicos como control evolutivo de su HP, evaluar la eficacia de un programa de rehabilitación cardiopulmonar o de una cirugía de trombendarterectomía pulmonar.

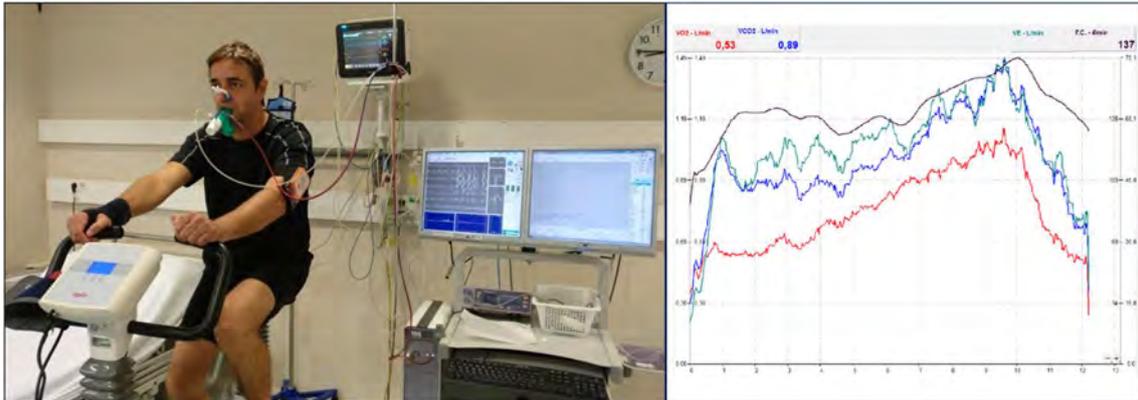


Figura 8. Prueba de esfuerzo con cicloergómetro. Detalle del uso del VO₂ y la VCO₂. Imagen extraída de la colección personal original del doctorando. El doctorando es el que aparece en la foto y no tiene derechos de imagen.

La prueba de esfuerzo incremental con cicloergómetro es una herramienta fundamental en la evaluación y manejo de la hipertensión arterial pulmonar (HAP). Este tipo de prueba permite evaluar la capacidad funcional y la respuesta cardiovascular y respiratoria al ejercicio, proporcionando información clave para el diagnóstico y el pronóstico de HAP.

Durante la prueba de esfuerzo incremental, se mide una serie de parámetros que ayudan a identificar la presencia de HAP y a evaluar su gravedad. Entre estos parámetros se encuentran:

1. VO₂ máximo bajo: El consumo máximo de oxígeno (VO₂ máximo) es un indicador directo de la capacidad aeróbica y la eficiencia del sistema cardiovascular. En pacientes con HAP, el VO₂ máximo está significativamente reducido debido a la incapacidad del corazón y los pulmones para aumentar adecuadamente el suministro de oxígeno durante el ejercicio. Valores de VO₂ máximo bajos (menos de 15 ml/kg/min) son indicativos de una capacidad funcional limitada y un peor pronóstico.
2. Umbral láctico precoz (AT): El umbral anaeróbico o umbral láctico es el punto durante el ejercicio en el que el lactato comienza a acumularse en la sangre. En pacientes con HAP, el AT ocurre de manera más precoz que en individuos sanos debido a la incapacidad del sistema cardiovascular para satisfacer las demandas

metabólicas del ejercicio. Un AT precoz refleja una reducción en la capacidad aeróbica y es un marcador de severidad de la enfermedad.

3. Pulso de oxígeno bajo (VO_2/FC): El pulso de oxígeno, definido como el VO_2 dividido por la frecuencia cardíaca (FC), refleja la cantidad de oxígeno extraído por cada latido del corazón. En pacientes con HAP, el pulso de oxígeno es bajo debido a una combinación de disminución en el volumen sistólico y la incapacidad para aumentar el contenido de oxígeno arterial durante el ejercicio. Este parámetro es crucial para evaluar la eficiencia del transporte de oxígeno.
4. Equivalente ventilatorio de dióxido de carbono (VE/VCO_2) alto en el umbral láctico: El VE/VCO_2 es la relación entre la ventilación y la producción de dióxido de carbono. En pacientes con HAP, esta relación está elevada, especialmente en el umbral láctico, indicando una ventilación ineficaz y una desregulación en la eliminación de CO_2 . Valores elevados de VE/VCO_2 son indicativos de una mayor carga de trabajo ventilatorio y un mal pronóstico.
5. Presión parcial de dióxido de carbono al final de la espiración ($PetCO_2$) baja: La $PetCO_2$ es una medida de la eficiencia de la ventilación y la perfusión pulmonar. En HAP, la $PetCO_2$ está típicamente reducida debido a una combinación de hiperventilación y desajuste ventilación-perfusión. Valores bajos de $PetCO_2$ son característicos de una enfermedad avanzada y correlacionan con un peor pronóstico.

Además de estos parámetros, hay variables que son factores pronósticos importantes en HAP:

- VO_2 máximo: Como se mencionó anteriormente, el VO_2 máximo es un potente predictor de mortalidad y morbilidad en HAP. Valores más bajos de VO_2 máximo se asocian con una mayor severidad de la enfermedad y un peor pronóstico.
- VE/VCO_2 slope: La pendiente VE/VCO_2 es otra medida de la eficiencia ventilatoria. Un VE/VCO_2 slope elevado se correlaciona con un mayor riesgo de eventos adversos y mortalidad en pacientes con HAP. Este parámetro proporciona información sobre la severidad de la disfunción ventilatoria y cardiovascular.

En resumen, la prueba de esfuerzo incremental con cicloergómetro proporciona una evaluación integral de la función cardiovascular y pulmonar en pacientes con HAP. Parámetros como el VO_2 máximo, el umbral láctico, el pulso de oxígeno, el VE/VCO_2 y la PetCO_2 son esenciales para diagnosticar la enfermedad, evaluar su severidad y predecir el pronóstico. La interpretación cuidadosa de estos parámetros permite una mejor comprensión de la fisiopatología subyacente de la HAP y guía las decisiones terapéuticas para mejorar la calidad de vida y los resultados clínicos en estos pacientes.

Sin embargo, la PEIC es menos utilizada debido a su complejidad y a la necesidad de un equipamiento especializado, lo que la hace más difícil de implementar en la práctica clínica diaria. Aunque la PEIC proporciona información valiosa sobre la función cardíaca y respiratoria, su realización requiere condiciones controladas y personal capacitado.

Por otro lado, la PM6M es mucho más accesible y sencilla de llevar a cabo. Esta prueba permite evaluar la capacidad funcional del paciente en un entorno más familiar y menos estresante, reflejando mejor su tolerancia al ejercicio en situaciones cotidianas. Por estas razones, la PM6M se ha convertido en la herramienta preferida para monitorizar la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento; y en este contexto se ha planteado la presente tesis cuyo objetivo principal es investigar parámetros pronósticos a partir de esta prueba.

2.4. Pruebas funcionales respiratorias

Las pruebas funcionales respiratorias (PFR) evalúan la capacidad pulmonar, la limitación al flujo aéreo y el correcto funcionamiento de la membrana alveolocapilar (28–31).

Las PFR son cruciales para evaluar el impacto en la función pulmonar y detectar enfermedades respiratorias subyacentes que podrían causar hipertensión pulmonar (HP).

En la espirometría, el patrón típico observado en HP generalmente se encuentra dentro de los valores de referencia ajustados por peso, altura, sexo y origen étnico. Sin embargo, es común observar un patrón restrictivo caracterizado por una disminución leve a

moderada en la capacidad vital forzada (FVC) y la capacidad pulmonar total (CPT). También puede haber una reducción en el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) o en el flujo mesoespiratorio 25-75% debido a la obstrucción de las vías respiratorias periféricas. Aunque la relación FEV₁/FVC suele ser superior al 70%, en algunos casos puede estar alterada.

En España, se ha observado que menos del 10% de los pacientes con HP presentan un patrón restrictivo, el cual no siempre se correlaciona con las alteraciones hemodinámicas de la HP. Además, alrededor del 20% de los pacientes con embolia pulmonar crónica muestran una disminución en el volumen pulmonar, pero con una capacidad de difusión de monóxido de carbono (DL_{CO}) casi normal.

La DL_{CO} suele ser baja en pacientes con HP, lo que puede ser un indicio importante de HAP. Es un examen crucial para el diagnóstico y seguimiento de la HAP. En pacientes con esclerosis sistémica, una reducción aislada de la DL_{CO}, especialmente si es grave, puede estar asociada con el desarrollo futuro de HP en la forma limitada del síndrome CREST (signos de esclerodermia).

En la gasometría arterial, es común encontrar hipoxemia e hipocapnia debido a la hipoxia crónica que desempeña un papel crucial en el aumento de la presión pulmonar. La hipoxemia y la hipocapnia pueden ser tanto causas como consecuencias de la HP, pero no son específicas de la causa subyacente. En pacientes con HAP idiopática, la hipoxemia es poco común, excepto en ciertos casos específicos. La hipocapnia puede observarse en pacientes con sobrepeso y sugiere un síndrome de hipoventilación.

En resumen, los hallazgos más comunes incluyen una disminución en la DL_{CO} y ocasionalmente un patrón restrictivo de grado moderado en las pruebas de función respiratoria. La gasometría arterial revela hipoxemia e hipocapnia, cuyas características pueden variar dependiendo de la causa subyacente de la HP. En definitiva, las PFR son una herramienta muy útil para el diagnóstico y seguimiento de enfermedades respiratorias (EPOC, EPID...) que pueden ser causa de HP. Por lo tanto, podremos clasificar correctamente la HP del grupo 3 y podremos evaluar la repercusión funcional que tiene la HP.

2.5. Cateterismo cardiaco derecho (diagnóstico y seguimiento)

El manejo de los pacientes con HP es complejo ya que para el diagnóstico definitivo y el seguimiento de la enfermedad es necesaria una prueba invasiva como es el cateterismo cardiaco derecho.

El estudio hemodinámico pulmonar mediante cateterismo cardiaco derecho (CCD) es la prueba de referencia para el diagnóstico de hipertensión pulmonar (HP), que se define, como se ha explicado en las primeras páginas de esta tesis, por un valor de presión arterial pulmonar (PAP) media superior a 20 mmHg.

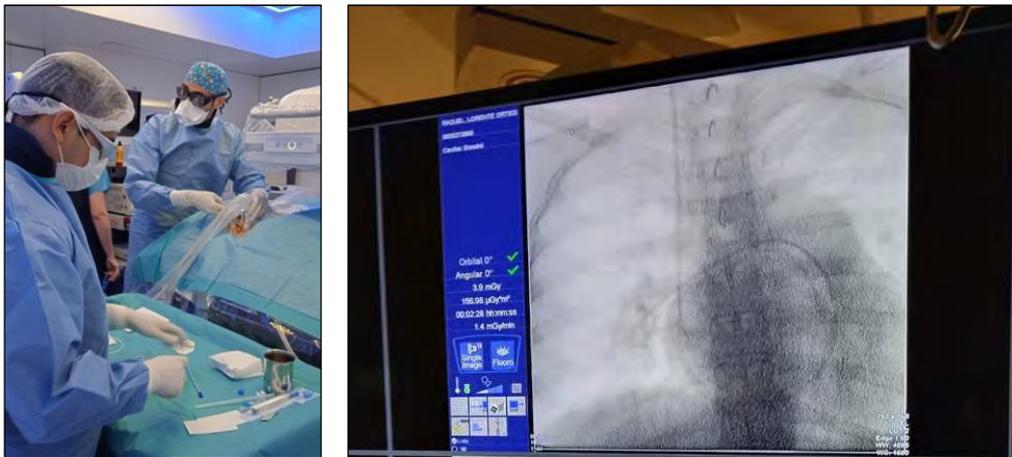


Figura 9A. Detalle de la punción yugular para introducción del catéter Swan-Ganz (izda).

Figura 9B. Uso de la fluoroscopia para el posicionamiento del catéter Swan-Ganz (dcha).

Original doctorando.

El cateterismo cardiaco es una prueba invasiva en la que se introduce un catéter navegable tipo Swan-Ganz en cavidades derechas cardiacas para el estudio de las presiones de las distintas cámaras. El estudio hemodinámico pulmonar mediante CCD no sólo sirve para establecer el diagnóstico de HP, sino que también es útil para su clasificación hemodinámica, el fenotipado del paciente, valorar la respuesta vasodilatadora y a otras pruebas de provocación, identificar cortocircuitos izquierda-derecha y establecer el pronóstico.

El catéter de Swan-Ganz se introduce a través del introductor y a partir de los 15 cm se avanza con el globo hinchado hasta la arteria pulmonar con control radioscópico y/o de

la morfología de las ondas de presión. Gracias al catéter Swan-Ganz podemos determinar con precisión las presiones de cada cámara cardiaca y de la arteria pulmonar, que es la que nos dará finalmente el diagnóstico de la HP (2).

Tabla 3. Parámetros que podemos medir durante el cateterismo derecho y sus valores normales esperados:

Parámetros medidos	Valor normal
Presión arterial pulmonar, sistólica (PAPs)	15-30 mmHg
Presión arterial pulmonar, diastólica (PAPd)	4-12 mmHg
Presión arterial pulmonar, media (PAPm)	8-20 mmHg
Presión capilar pulmonar, media (PCPm)	<15 mmHg
Presión aurícula derecha, media (PAD)	2-6 mmHg
Gasto cardiaco (GC)	4-8 l/min
Saturación oxígeno venosa mixta (SvO ₂)	60-80 %
Saturación oxígeno arterial (SaO ₂)	95-100 %
Presión arterial sistémica (PA)	120/80 mmHg
Parámetros calculados	
Resistencia vascular pulmonar (RVP)	0,3-2,0 WU
Índice resistencia vascular pulmonar (IRVP)	3-3,5 WU/m ²
Resistencia pulmonar total (RPT)	<3 WU
Índice cardiaco (IC)	2,5-4,0 l/min*m ²
Volumen sistólico (VS)	60-100 ml
Índice Volumen sistólico (ISV)	33-47 ml/m ²
Complianza de la arteria pulmonar	>2.3 mL/mmHg

Tabla modificada de Humbert et al (2)

2.5.1. Prueba vasodilatadora

Esta prueba se realiza únicamente en pacientes con sospecha de HAP idiopática, HAP hereditaria o HAP asociada a tóxicos, fármacos o drogas. Los agentes que más se utilizan son óxido nítrico (NO) inhalado o epoprostenol endovenoso.

La prueba vasodilatadora durante el cateterismo derecho es una herramienta diagnóstica crucial en la evaluación de pacientes con sospecha de HAP). Durante esta prueba, se administra un vasodilatador pulmonar, típicamente óxido nítrico inhalado, mientras se monitorizan las presiones en las cámaras cardíacas y las arterias pulmonares.

El objetivo principal de la prueba es evaluar la respuesta del lecho vascular pulmonar a la vasodilatación, lo que proporciona información importante sobre la presencia y la reversibilidad de la vasoconstricción pulmonar. En pacientes con HAP, se espera que la administración de un vasodilatador pulmonar provoque una reducción significativa en la resistencia vascular pulmonar y una mejora en el gasto cardíaco, lo que se reflejará en una disminución de la presión arterial pulmonar.

Interpretación de la prueba vasodilatadora:

Una respuesta vasodilatadora positiva, definida como una reducción significativa en la presión arterial pulmonar sin compromiso del gasto cardíaco, sugiere la presencia de una vasoconstricción reversible y es característica de la HAP. Por otro lado, una respuesta negativa indica la presencia de una enfermedad pulmonar o cardiovascular subyacente que causa hipertensión arterial pulmonar no reactiva.

Decimos que una prueba vasodilatadora es significativa cuando al administrar el agente vasodilatador pulmonar baja la PAPm 10mmHg, se sitúa por debajo de un valor de PAPm inferior a 40mmHg y el gasto cardíaco se mantiene o aumenta. Los pacientes que presenten una prueba vasoreactiva positiva se beneficiarán del tratamiento con fármacos calcio-antagonistas (Nifedipino, Diltiazem, etc...) y no necesitarán fármacos específicos de HAP (2). Es importante destacar que la prueba vasodilatadora debe realizarse bajo la supervisión de un equipo médico experimentado y en un entorno clínico adecuado, ya

que puede causar efectos secundarios potencialmente graves, como hipotensión sistémica o hipoxemia. Además, no se recomienda en pacientes con contraindicaciones específicas, como enfermedad cardíaca severa o hipoxemia basal.

La prueba vasodilatadora durante el cateterismo derecho es una herramienta valiosa en la evaluación de pacientes con sospecha de HAP, permitiendo una evaluación precisa de la respuesta vascular pulmonar a la vasodilatación y facilitando el diagnóstico diferencial entre la HAP y otras condiciones asociadas.

El óxido nítrico inhalado (10 a 20 partes por millón) o el iloprost inhalado (5 a 10 μg en la boquilla) son los compuestos de prueba recomendados para las pruebas de vasorreactividad (2). También se puede utilizar epoprostenol intravenoso (2-12 ng/kg/min, aumento incremental durante 10 minutos)



Figura 10. Prueba de reactividad vascular (TRV). Administración del óxido nítrico en un circuito cerrado utilizando un saco de Douglas. Original del doctorando.

Para realizar una correcta prueba vasodilatadora con óxido nítrico se recomienda el uso de un saco de Douglas como reservorio y así mantener una concentración óptima y estable del fármaco.

3. Tratamiento actual de la HAP

3.1. Dianas terapéuticas y tratamiento farmacológico

Para el tratamiento de la HAP tenemos diferentes fármacos que utilizan diferentes dianas terapéuticas.

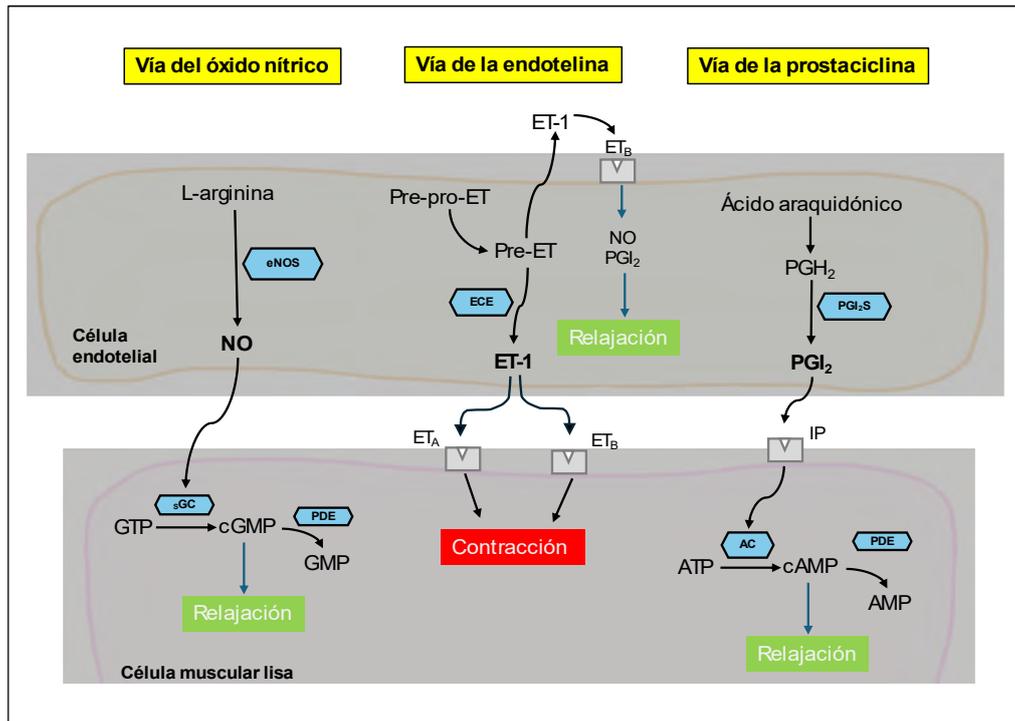


Figura 11. Dianas terapéuticas para la hipertensión arterial pulmonar. Imagen adaptada de Peinado et al. (36)

Abreviaciones: AC: adenilato ciclasa; AMP: monofosfato de adenosina; ATP: trifosfato de adenosina; AMPc: AMP cíclico; GMPc: GMP cíclico; ECE: enzima convertidora de endotelina; eNOS: óxido nítrico sintasa endotelial; ET: endotelina; ETA: receptor A de endotelina; ETB: receptor B de endotelina; GMP: monofosfato de guanosina; GTP: trifosfato de guanosina; IP: receptor de prostaglandina I₂; NO: nítrico o PDE: fosfodiesterasa; PGH₂: prostaglandina H₂; PGI₂: prostaciclina; PGI₂S: prostaciclina sintasa; sGC: guanilato ciclasa soluble.

En la figura 11 puede observarse las principales vías implicadas en la regulación del tono vascular pulmonar que conforman los objetivos actuales del tratamiento de la hipertensión pulmonar. Cabe destacar que las sustancias con acción vasorelajante también poseen efectos antiproliferativos sobre las células del músculo liso, mientras que los agentes vasoconstrictores promueven su proliferación.

El óxido nítrico es un potente vasodilatador y es por ello por lo que se utilizan fármacos que activan *la vía del óxido nítrico (NO, siglas en inglés)* para mantener los niveles de NO lo más elevados posible. Estos fármacos son los inhibidores de la fosfodiesterasa-5 (sildenafil o tadalafil) o estimuladores de la guanilatociclasa (riociguat). Todos ellos favorecen la liberación de óxido nítrico y la relajación de la célula muscular lisa permitiendo bajar la presión en el pulmón.

La endotelina es un vasoconstrictor muy potente presente en la circulación pulmonar, por tanto, si queremos disminuir la presión dentro de la circulación pulmonar deben usarse fármacos inhibidores de la endotelina (bosentan, ambrisentan, macitentan).

La prostaciclina es un potente vasodilatador de la circulación pulmonar. El inconveniente es que la vía de administración de dichos fármacos dificulta el manejo haciendo el seguimiento de los pacientes mucho más complejo:

- Epoprostenol (vía endovenosa)
- Treprostinil (vía subcutánea o inhalado o endovenoso)
- Iloprost (vía inhalatoria cada 4 horas)
- Selexipag (es un análogo del receptor de prostaciclina, no es un prostanoide per se)

Además de los tratamientos específicos dirigidos a reducir la hipertensión arterial pulmonar (HAP), se emplean también fármacos de soporte como los anticoagulantes orales. Estos se administran con el objetivo de mantener un índice internacional normalizado (INR) entre 1.8 y 2.5, con el fin de prevenir o reducir la formación de trombos, especialmente en pacientes con HAP idiopática, hereditaria o asociada a tóxicos o drogas.

Como parte del tratamiento complementario, se utilizan diuréticos para aliviar la sobrecarga de presión y volumen en las cavidades cardíacas derechas causada por la HAP, contribuyendo a mejorar la función cardíaca y el control de síntomas.

La oxigenoterapia también se considera tratamiento farmacológico y se indica en aquellos pacientes que presenten hipoxemia en reposo mediante gasometría arterial o al esfuerzo mediante el uso de la prueba de la marcha de 6 minutos.

Los pacientes diagnosticados de HAP pueden beneficiarse de unas medidas generales que debemos recomendar desde el principio del tratamiento. Los pacientes deben seguir una dieta sin sal, evitar que realicen ejercicios intensos, evitar el embarazo, recomendar la vacunación para evitar de manera precoz las infecciones respiratorias (gripe, neumococo y COVID-19), evaluar riesgos en caso de cirugía electiva y promocionar la rehabilitación cardiopulmonar.

Nuestros esfuerzos van a estar dirigidos a evitar situaciones de estrés que favorezcan un aumento de la presión en la circulación pulmonar.

4. Algoritmo terapéutico para la HAP

Sólo se tratarán aquellos pacientes que tengan el diagnóstico de HAP obtenida a partir de un cateterismo cardiaco derecho.

Aquellos pacientes que presenten una prueba vasodilatadora significativa (7% de los pacientes) podrán beneficiarse de un tratamiento con fármacos calcio-antagonistas como el nifedipino o el amlodipino.

Para tomar decisiones respecto al tratamiento que deben llevar los pacientes se deberán estadificar mediante la escala de evaluación de riesgo (2). Si el paciente presenta un riesgo intermedio o bajo se beneficiará de un tratamiento oral combinado. En el caso que el paciente presente un riesgo elevado (rango rojo escala de riesgo), éste se beneficiará de un tratamiento combinado, pero uno de los fármacos será un prostanoide administrado vía parenteral.

El seguimiento se realiza a los 3 y 6 meses de iniciado el tratamiento, con una reevaluación del riesgo. Si el paciente se mantiene en un riesgo bajo o intermedio, se continúa con el mismo tratamiento. Sin embargo, si el riesgo persiste en niveles intermedios o empeora, se reevalúa el riesgo en cuatro categorías (incluyendo intermedio-bajo e intermedio-alto) y se ajusta el tratamiento para alcanzar un estado de bajo riesgo. Si, a pesar de la triple terapia, el paciente no responde adecuadamente, se considera como candidato para trasplante pulmonar.

5. Evaluación del riesgo de progresión en HAP

Para poder estadificar el riesgo de los pacientes con HAP tenemos una escala que nos sirve para valorar de manera multidimensional como se encuentra el paciente (2). Lo más importante es que el paciente tenga el máximo de criterios en el rango de bajo riesgo y el mínimo en el de alto riesgo. Los pacientes que permanecen en el rango de bajo riesgo tienen un riesgo de mortalidad inferior al 5% al año si no se inicia ningún tratamiento antihipertensivo específico, los del rango intermedio entre el 5-20% y los del rango de riesgo alto tiene un riesgo de mortalidad superior al 20% (2).

Los parámetros de interés utilizados para evaluar el riesgo de los pacientes con HAP son conocidos por tener un valor pronóstico por sí mismos.

Tabla 4. Tabla de riesgo para pacientes con hipertensión arterial pulmonar. Original doctorando.

El objetivo general de tratamiento de los pacientes HAP es lograr un estado de riesgo bajo

Factores pronósticos (mortalidad estimada a 1 año)	Riesgo bajo (< 5%)	Riesgo intermedio (5-20%)	Riesgo alto (> 20%)
Signos clínicos de IC derecha	Ausentes	Ausentes	Presentes
Progresión de los síntomas	No	Lenta	Rápida
Síncope	No	Síncope ocasional	Síncopes de repetición
CF-OMS	I, II	III	IV
TM6M	> 440 m	165-440 m	< 165 m

Tabla 4. Tabla de riesgo para pacientes con hipertensión arterial pulmonar. Original doctorando (continuación)

El objetivo general de tratamiento de los pacientes HAP es lograr un estado de riesgo bajo

Factores pronósticos (mortalidad estimada a 1 año)	Riesgo bajo (< 5%)	Riesgo intermedio (5-20%)	Riesgo alto (> 20%)
Test de esfuerzo cardiopulmonar	VO ₂ pico >15 ml/min/kg (> 65% del predicho) VE/VCO ₂ < 36	VO ₂ pico 11-15 ml/min/kg (35-65% del predicho) VE/VCO ₂ 36-44,9	VO ₂ pico <11 ml/min/kg (<35% del predicho) VE/VCO ₂ ≥ 45
Concentración plasmática de NT-proBNP	BNP < 50 ng/l NT-proBNP < 300 ng/l	BNP 50-300 ng/l NT-proBNP 300-1.400 ng/l	BNP > 300 ng/l NT-proBNP > 1.400 ng/l
Imagen (ecocardiografía, RMC)	Área de AD <18 cm ² sin derrame pericárdico TAPSE/sPAP >0.32mm/mmHg	Área de AD 18-26 cm ² con derrame pericárdico mínimo o ausente TAPSE/sPAP 0.19-0.32mm/mmHg	Área de AD > 26 cm ² con derrame pericárdico TAPSE/sPAP <0.19mm/mmHg
Parámetros hemodinámicos	PAD < 8 mmHg, índice cardíaco ≥ 2,5 l/min/m ² SvO ₂ > 65 % SVI>38mL/m ²	PAD 8-14 mmHg, índice cardíaco 2,0-2,4 l/min/m ² SvO ₂ 60-65 % SVI 31-38mL/m ²	PAD >14 mmHg, índice cardíaco < 2,0 l/min/m ² SvO ₂ < 60 % SVI<31mL/m ²

Abreviaciones: AD, aurícula derecha; BNP péptido natriurético cerebral; CF-OMS, clase funcional de la Organización Mundial de la Salud; IC, insuficiencia cardíaca; NT-proBNP, fracción N-terminal del propéptido natriurético cerebral; PAD, presión auricular derecha; PM6M, prueba de marcha de 6 minutos; RMC, resonancia magnética cardíaca; SvO₂, saturación de oxígeno en sangre venosa mixta; VE/VCO₂, cociente entre ventilación por minuto y producción de CO₂; VO₂, consumo de oxígeno.

Es importante evaluar los signos clínicos de insuficiencia cardiaca derecha, si hay progresión de los síntomas y su clase funcional, monitorizar la presencia de síncope. Se tendrán en cuenta tanto parámetros extraídos de pruebas de imagen como resonancia magnética (RNM) o ecocardiograma como parámetros hemodinámicos conseguidos a partir del cateterismo cardiaco derecho. También se tendrán en cuenta las concentraciones plasmáticas de BNP y NT-proBNP.

Debe utilizarse esta escala no solo en el momento del diagnóstico de la enfermedad si no también en el seguimiento inmediato al iniciar el tratamiento específico, a los 3 y 6 meses y en el seguimiento a largo plazo.

Uno de los parámetros que debemos tener en cuenta a la hora de evaluar el riesgo de muerte es la tolerancia al ejercicio mediante la prueba de la marcha de 6 minutos o prueba de esfuerzo cardiopulmonar (PEIC), ya que la disnea en reposo o a pequeños esfuerzos nos hace sospechar de una progresión de la enfermedad.

La distancia total caminada durante la prueba de marcha de 6 minutos es un parámetro con un gran poder de predicción en pacientes que padecen HAP (25).

Es por ello por lo que el objetivo principal de esta tesis es profundizar en el potencial poder pronóstico de la PM6M en pacientes diagnosticados con hipertensión arterial pulmonar (HAP). A pesar de su utilización clínica extendida como herramienta de evaluación funcional en esta población, persisten interrogantes sobre su capacidad para predecir la evolución clínica y los resultados a largo plazo de los pacientes con HAP. Esta Tesis doctoral busca proporcionar evidencia adicional sobre el poder pronóstico de la distancia en la PM6M y de los índices compuestos que se derivan de las variables obtenidas durante la PM6M. Esta información podría ofrecer una herramienta más precisa y accesible para la gestión y estratificación del riesgo en los pacientes con HAP, mejorando así el enfoque terapéutico y los resultados a largo plazo.

En los últimos años, diferentes estudios han propuesto índices compuestos para determinar el poder predictivo de la prueba de marcha en enfermedades respiratorias crónicas (ERC) como son la EPOC, las bronquiectasias o la FPI (37–39). Los índices compuestos combinan la distancia caminada y la desaturación total presentada en la

PM6M y estudian su poder predictivo. Proponen incorporar el intercambio de gases en la ecuación para poder observar si aumenta el poder predictivo en cada una de las ERC.

La PM6M es una herramienta de bajo costo y fácil de realizar que se utiliza ampliamente en la evaluación funcional de diversos grupos de pacientes, especialmente con patologías respiratorias crónicas. Consiste en medir la distancia recorrida por un individuo al caminar durante 6 minutos a la mayor velocidad posible. Esta prueba no requiere equipos sofisticados y es fácil de hacer, lo que la convierte en una opción accesible y conveniente para evaluar la capacidad de ejercicio y la tolerancia al esfuerzo.

La distancia caminada durante la PM6M nos aporta información útil sobre la capacidad funcional de un individuo. Cuanto mayor sea la distancia recorrida, se considera que esa persona tiene una mejor condición física. Además, otros parámetros, como la frecuencia cardíaca, la presión arterial y la saturación de oxígeno, también pueden brindar información valiosa sobre el estado fisiológico durante el ejercicio (21).

En este sentido, la medición de SpO₂ durante la prueba de marcha ha ganado relevancia en la evaluación funcional. La SpO₂ refleja la cantidad de oxígeno presente en la sangre y puede indicar la eficiencia del sistema respiratorio y cardiovascular durante el ejercicio (40). Al combinar la información de la distancia caminada con la saturación de oxígeno, se pueden obtener índices compuestos que brindan una visión más integral del estado físico y la capacidad funcional de un individuo (37).

Estos índices compuestos, que incluyen tanto la distancia caminada como la saturación de oxígeno, pueden ser útiles en la monitorización y seguimiento de pacientes con enfermedades respiratorias crónicas. Por ejemplo, en personas con EPOC o EPID, el seguimiento regular de la distancia caminada y la saturación de oxígeno puede ayudar a evaluar la progresión de la enfermedad y ajustar el tratamiento en consecuencia a la clínica presentada por los pacientes (37). Estos parámetros combinados proporcionan una visión más completa y precisa de la capacidad funcional.

La PM6M es una herramienta fundamental en el diagnóstico, seguimiento y pronóstico de la hipertensión arterial pulmonar.

La importancia de la prueba de marcha en la HAP radica en su capacidad para reflejar la gravedad de la enfermedad y predecir el pronóstico del paciente y es una prueba esencial en las escalas de riesgo utilizadas para estratificar a los pacientes y guiar las decisiones terapéuticas.

Esta tesis doctoral se centra en la importancia de la PM6M en la HAP, con el objetivo de proporcionar información detallada sobre su utilidad diagnóstica, seguimiento y valor pronóstico. Al comprender mejor cómo la prueba de marcha puede ayudar a los clínicos a evaluar la progresión de la enfermedad y ajustar el tratamiento de manera adecuada.

6. Justificación de los trabajos desarrollados en esta tesis Doctoral

En el año 2010 Pimenta y col. propusieron un índice compuesto para el estudio funcional de pacientes con enfermedades pulmonares intersticiales, el desaturation-distance ratio (DDR). Este índice contempla dos variables: la desaturación de oxígeno y la distancia caminada por los pacientes durante la prueba de marcha de 6 minutos (41). Estos autores, proponen el DDR como herramienta para poder estudiar el comportamiento de las unidades alveolocapilares durante el ejercicio en pacientes con enfermedad intersticial. En su trabajo, Pimenta define el concepto de área de desaturación (DA). El DA se consigue calcular a partir de la determinación de la saturación de oxígeno cada 2 segundos mediante pulsioximetría durante la prueba, el sumatorio de todas las determinaciones acaban dando el área de desaturación. El DDR se consigue mediante el cociente entre el DA y la distancia recorrida durante la prueba de marcha (ver figura 12). Pimenta y col., observaron una estrecha correlación entre el DDR y las variables de función pulmonar de los pacientes con enfermedad intersticial. Concluyeron que el DDR es un concepto prometedor y una herramienta fisiológica confiable para evaluar enfermedades pulmonares caracterizadas por una alteración en el intercambio de gases en pacientes con enfermedades pulmonares intersticiales.

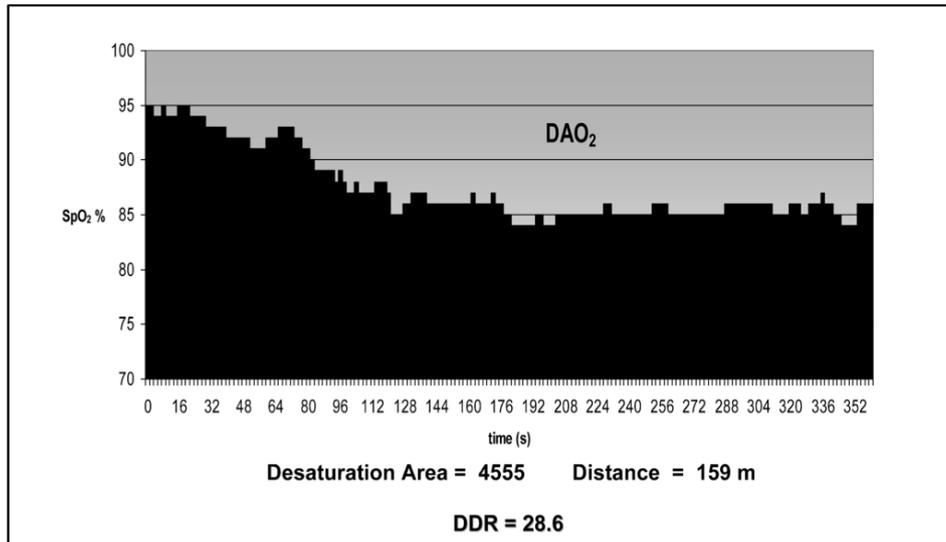


Figura 12. Cálculo del índice DDR propuesto por Pimenta et al.

Abreviaturas: DDR, desaturation distance ratio; DAO₂, área de desaturación; SpO₂, saturación periférica de oxígeno.

Imagen modificada de Pimenta et al (41).

Más tarde, en el año 2014, Ijiri y col., aplicaron el DDR en pacientes con EPOC para determinar si existe correlación con las variables de función pulmonar (42).

Para el cálculo del DDR propusieron simplificar el cálculo del DA midiendo la SpO₂ cada minuto y no cada 2 segundos como proponían Pimenta y col., (ver imagen 13).

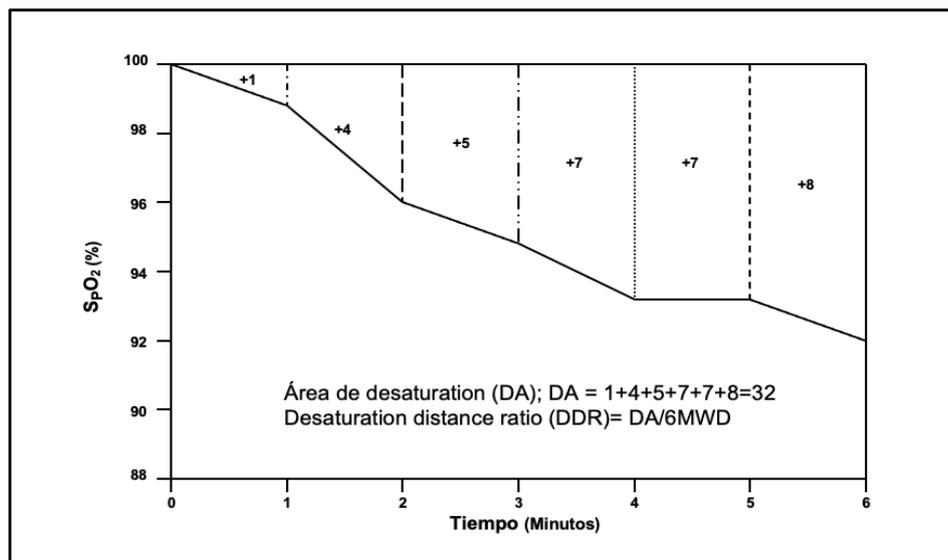


Figura 13. Cálculo del índice DDR propuesto por Ijiri et al.

DA fue calculado a partir de sumar la diferencia del 100% de saturación y la saturación que el paciente presentó en cada minuto. Ver figura.

Abreviaturas: 6MWT, prueba de marcha de 6 minutos; DA, área de desaturación; DDR, *desaturation distance ratio*; SpO₂, saturación periférica de oxígeno; PM6MD, distancia caminada en la prueba de marcha de 6 minutos.

Imagen modificada del cálculo del DDR por Ijiri et al (42).

En su estudio, Ijiri y col., concluyen que tanto el DDR como la distancia durante la PM6M se correlacionan fuertemente con el FEV₁ y la DL_{CO} en pacientes con EPOC. Como valor añadido, el DDR nos aporta información sobre el comportamiento del intercambio de gases pulmonares durante el ejercicio y correlaciona con la sensación de disnea reportada por el paciente al finalizar la prueba. Sugiere de la importancia de estudiar el papel pronóstico que el DDR tiene en pacientes con EPOC y otras ERC (42).

En 2017, Hsieh y col., estudiaron el poder predictivo de mortalidad que tiene el *distance saturation product* (DSP) en pacientes con bronquiectasias sin fibrosis quística (39). El estudio consiguió demostrar que el DSP consigue predecir la mortalidad a los 6 años en pacientes con bronquiectasias no relacionadas con fibrosis quística.

Otros índices compuestos

En el año 2006, Lettieri y col., propusieron el uso del DSP para correlacionar la mortalidad en pacientes con FPI a partir de la tolerancia al ejercicio medida mediante la PM6M. El DSP también tiene en cuenta la desaturación de oxígeno y la distancia recorrida durante la PM6M. Se definió el DSP como el producto entre la distancia caminada durante la PM6M y la SpO₂ mínima presentada por el paciente en la prueba de marcha (38).

En 2017, Donato y col., quisieron demostrar si el poder predictivo de mortalidad del índice FVC/DL_{CO} observado en los pacientes con esclerosis sistémica también se observaba en una muestra no seleccionada de pacientes con HP (43). Concluyó que los valores de FVC/DL_{CO} se correlacionan con PAPm en sujetos con sospecha de HP en una evaluación no invasiva (ecocardiograma), y pudo estratificar el riesgo de mortalidad a 5 años.

En el año 2022, Beyhan y col., estudiaron el poder que tenía el DDR de predecir HP en pacientes con EPOC (44). El objetivo del estudio fue investigar los parámetros de la función pulmonar en pacientes con o sin HP, y el papel de los índices FVC/DL_{CO} y FVC/DL_{CO}/VA en pacientes con EPOC e HP. Beyhan concluyó que los índices FVC/DL_{CO} y FVC/DL_{CO}/VA podían predecir HP en pacientes con EPOC.

Se han estudiado diversos índices compuestos para poder entender el papel que juega el comportamiento de la saturación de oxígeno durante el esfuerzo en pacientes con diferentes enfermedades respiratorias crónicas como la EPOC, la FPI, la HP y las bronquiectasias sin fibrosis quística.

Con anterioridad, Miyamoto y col., ya demostraron que la distancia recorrida durante la PM6M tenía un gran valor pronóstico en los pacientes con HAP, y en su estudio propusieron un punto de corte de 332 metros (25). En las actuales guías para HAP se considera la distancia de 440 metros para estratificar el riesgo de los pacientes (2).

La PM6MD se usa comúnmente en pacientes con HAP para evaluar la respuesta al tratamiento y el pronóstico. Sin embargo, los cambios potenciales en la SpO₂ durante el

ejercicio generalmente no se consideran, por lo que se desconoce si los cambios de SpO₂ agregan valor predictivo en pacientes con HAP en general o en subgrupos específicos en particular.

FUNDAMENTO DE LA
TESIS DOCTORAL

Fundamento de la tesis doctoral

La HP representa una complicación clínicamente relevante en la evolución natural de la EPOC y la EPID. El cateterismo cardiaco derecho es mandatorio para el diagnóstico de pacientes con cualquier variante de HP. Sin embargo, para el seguimiento de la hipertensión pulmonar, no existe una única prueba que proporcione suficiente información sobre el pronóstico de la enfermedad. Actualmente, es necesario realizar una evaluación multiparamétrica, y en este contexto, la distancia recorrida en la PM6M es un valor pronóstico clave dentro de esta evaluación. Uno de los objetivos de esta tesis doctoral es profundizar en la identificación de variables pronósticas más precisas y eficaces para mejorar la evaluación y el seguimiento de pacientes con HP, permitiendo así optimizar las decisiones terapéuticas y personalizar los tratamientos. Actualmente la PM6MD tiene la capacidad de monitorización la evolución del paciente con HP, además de representar un valor pronóstico en el curso de la enfermedad y es el objetivo principal que las agencias reguladoras solicitan para aprobar la eficacia de un fármaco en la mayor parte de los ensayos clínicos randomizados de HP. Los índices compuestos introducen la variable desaturación a la distancia caminada cosa que hace pensar que evaluando la PM6MD y el comportamiento del intercambio de gases pulmonares durante la PM6M podría aportar valor al diagnóstico y seguimiento en este tipo de pacientes.

HIPÓTESIS

HIPÓTESIS

El trabajo de tesis parte de dos hipótesis principales:

- La primera es que el índice de desaturación distancia y su versión modificada propuesta por nuestro equipo, presentará una buena correlación con las variables de función pulmonar (capacidad vital forzada, volumen espirado en el primer segundo y la capacidad de difusión del monóxido de carbono) en pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa y con Hipertensión Arterial Pulmonar.
- La segunda es que los índices compuestos tales como la relación distancia de desaturación (tanto en su versión original como en la nueva formulación propuesta por nuestro equipo), al incorporar la desaturación de oxígeno en la ecuación, presentarán un mayor poder pronóstico de supervivencia comparados únicamente con la distancia caminada en la prueba de marcha de 6 minutos.

OBJETIVOS

Objetivos

Basándonos en los antecedentes mencionados, el enfoque de esta tesis doctoral se centra en explorar el valor de los índices compuestos derivados de las variables evaluadas durante la prueba de marcha de 6 minutos en pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar

Para ello se han diseñado 2 estudios, cuyos objetivos específicos se resumen a continuación:

Primer estudio:

Los objetivos de este estudio fueron:

1. Comparar los valores del índice desaturación distancia obtenidos con el método original y el nuevo método propuesto por nuestro equipo, en pacientes con distintas enfermedades respiratorias crónicas (enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar intersticial difusa e hipertensión arterial pulmonar).
2. Evaluar la correlación entre el índice de desaturación distancia y las mediciones de la función pulmonar en reposo en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar intersticial difusa e hipertensión arterial pulmonar.

Segundo estudio:

1. Determinar si los cambios en la saturación de oxígeno durante el ejercicio agregan valor pronóstico a la distancia caminada en la prueba de marcha de 6 minutos en pacientes con hipertensión arterial pulmonar.
2. Realizar un subanálisis para el grupo con hipertensión arterial pulmonar asociada a enfermedad del tejido conectivo.

RESULTADOS

Resultados

A continuación, se presentan los artículos publicados que fundamentan esta Tesis Doctoral:

Primer estudio

A New and More Sensitive Method to Integrate the Desaturation Distance Ratio During a 6-Minute Walking Test in Chronic Respiratory Diseases: Physiological Correlates.

Alsina-Restoy X, Burgos F, Torres-Castro R, Torralba-García Y, Arismendi E, Barberà JA, Agustí À, Blanco I. A New and More Sensitive Method to Integrate the Desaturation Distance Ratio During a 6-Minute Walking Test in Chronic Respiratory Diseases: Physiological Correlates. Arch Bronconeumol. 2022 Feb;58(2): 188-190. English, Spanish.

[doi: 10.1016/j.arbres.2021.04.017](https://doi.org/10.1016/j.arbres.2021.04.017)

Factor de impacto: 8.0

Cuartil: Q1

Segundo estudio

Does arterial oxygenation during exercise add prognostic value in pulmonary arterial hypertension?

Alsina-Restoy X, Torres-Castro R, Torralba-García Y, Burgos F, Barberà JA, Agustí À, Blanco I. Does arterial oxygenation during exercise add prognostic value in pulmonary arterial hypertension? Respir Med. 2023 Jan; 206: 107070.

[doi: 10.1016/j.rmed.2022.107070](https://doi.org/10.1016/j.rmed.2022.107070)

Factor de impacto: 4.3

Cuartil: Q2

Primer estudio

“A New and More Sensitive Method to Integrate the Desaturation Distance Ratio During a 6-Minute Walking Test in Chronic Respiratory Diseases: Physiological Correlates”

“Un método nuevo y más sensible para integrar la relación entre distancia y desaturación durante la prueba de la marcha de seis minutos en las enfermedades crónicas respiratorias: correlaciones fisiológicas”

Xavier Alsina Restoy, Felip Burgos, Rodrigo Torres-Castro, Yolanda Torralba-García, Ebymar Arismendi, Joan Albert Barberà, Àlvar Agustí, Isabel Blanco.

Artículo publicado en Archivos de Bronconeumología

Arch Bronconeumol. 2022 Feb;58(2): 188-190

doi: [10.1016/j.arbres.2021.04.017](https://doi.org/10.1016/j.arbres.2021.04.017)

Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica SEPAR

ISSN: 0303-2896

Órgano Oficial de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), la Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT) y la Asociación Iberoamericana de Cirugía Torácica (AIACT)

ALAT

ARCHIVOS DE Bronconeumología

VOLUMEN 58 | NÚMERO 2 | FEBRERO 2022

Editorials

- The Future of Bronchodilators in COPD and Asthma
- The Impact of Re-Admissions in COPD
- Fifty-Five Years of Lung Cancer Staging: What to do Next?
- Tobacco, Tobacco Control and COVID-19: Understanding Their Associations
- Evaluation of Respiratory Sequelae in Patients With COVID-19: Where we are and Where we are Going: CIBERESP-COVID and RECOVID Studies to Compare Patients Admitted to ICU vs Conventional Ward

Original articles

- Precoagulant State of Sleep Apnea Depends on Systemic Inflammation and Endothelial Damage
- Defining the Heterogeneity of Sleep Apnea Syndrome: A Cluster Analysis With Implications for Patient Management
- Different Faces of Idiopathic Pulmonary Fibrosis With Preserved Forced Vital Capacity
- Lung Function, Radiological Findings and Biomarkers of Fibrogenesis in a Cohort of COVID-19 Patients Six Months After Hospital Discharge

SEPAR's Voice

- Spanish Asthma Management Guidelines (GEMA) v3.1: Highlights and Controversies
- Spanish COPD Guidelines (Gó-EPHOC) 2021 Update: Diagnosis and Treatment of COPD Exacerbation Syndrome

www.archbronconeumol.org

Includes in: Europe, Medline/EMBASE, Index Medicus/MEDLINE, Current Contents/Clinical Medicine, ISI Alerting Services, Science Citation Index Expanded, Journal Citation Reports, SCOPUS, ScopusDirect

Antecedentes

La prueba de marcha de seis minutos (PM6M) es una prueba de campo validada para evaluar la respuesta al ejercicio en la práctica clínica en enfermedades respiratorias crónicas como la EPOC, la EPID y HAP. El *Distance Desaturation Ratio* (DDR) es un índice compuesto que incorpora la distancia caminada y la desaturación durante la prueba de marcha y se ha demostrado correlación con variables funcionales respiratorias (FVC, FEV₁ y DL_{CO}) en enfermedades como la EPOC o la EPID.

El objetivo de este estudio es comparar los valores de DDR obtenidos con el método original y el nuevo propuesto por nuestro equipo en pacientes con tres enfermedades respiratorias crónicas (EPOC, EPID y HAP). Además, buscamos investigar la correlación de DDR con las mediciones de la función pulmonar (FVC, FEV₁ y DL_{CO}) en reposo en estas tres enfermedades.

Métodos

Se realizó un estudio retrospectivo donde se incluyeron 104 pacientes con EPOC, 104 con EPID y 100 con HAP, a quienes se les realizó un PM6M y se calculó el DDR para cada uno de ellos. Se registraron parámetros demográficos y antropométricos y se midió la función pulmonar en reposo siguiendo estándares internacionales (ERS/ATS). En pacientes con HAP, la hemodinámica pulmonar se determinó mediante cateterismo cardíaco derecho. El DDR se calculó como el área de desaturación (DA) sobre la PM6M (frente a un valor de SpO₂ máximo teórico del 100 %), y se calculó también teniendo en cuenta el valor de SpO₂ real determinado en cada paciente en reposo, antes de que comience la PM6M y la SpO₂ al final de la prueba).

Resultados

La distancia caminada durante la PM6M fue similar en todos los pacientes y generalmente bien conservado. La SpO₂ en reposo fue menor en la EPOC y disminuyó durante el ejercicio en todas las enfermedades. Usando el método de cálculo propuesto inicialmente por Ijiri ni la DA ni la DDR fueron significativamente diferentes entre enfermedades. Por el contrario, considerar el valor de SpO₂ en reposo de cada individuo como referencia propia para calcular la DA (y, por tanto, la DDR). El análisis de regresión lineal multivariable mostró que DL_{CO} %pred. y la SpO₂ en reposo fueron determinantes independientes de DDR en las tres enfermedades. Además, observamos que, en la EPOC, la gravedad de la limitación al flujo aéreo (FEV₁%ref) también fue un predictor independiente para el DDR.

Conclusiones

En conclusión, este estudio describe un método nuevo y más sensible para calcular la DDR en pacientes con EPOC, ILD y HAP y muestra que la DL_{CO} y la SpO₂ en reposo (más la limitación del flujo de aire en pacientes con EPOC) fueron determinantes independientes de la nueva DDR. En cuanto a la implicación clínica, siendo el nuevo DDR un método más sensible, podría ofrecer información sobre la respuesta al tratamiento de las drogas y a los programas de rehabilitación.



Scientific Letter

A New and More Sensitive Method to Integrate the Desaturation Distance Ratio During a 6-Minute Walking Test in Chronic Respiratory Diseases: Physiological Correlates


Un método nuevo y más sensible para integrar la relación entre distancia y desaturación durante la prueba de la marcha de seis minutos en las enfermedades respiratorias crónicas: correlaciones fisiológicas

To the Director:

Exercise limitation is common in many respiratory diseases like chronic obstructive pulmonary disease (COPD), interstitial lung diseases (ILD), and pulmonary arterial hypertension (PAH).^{1–3} The six-minute walking test (6MWT) is widely used to assess exercise response in clinical practice.⁴ Also, previous studies have shown that 6MWT reflects equally well to the conventional constant-load test on the cycle ergometer the degree of impairment in hemodynamic response to exercise.⁵ The desaturation distance ratio (DDR) has recently been proposed as a potential integrative marker of exercise response that considers the distance walked during the test (6MWD) and the oxygen desaturation area estimated from the difference between the transcutaneous oxygen saturation value (SpO₂) measured every minute vs. a theoretical maximum of 100%.^{6,7} We hypothesized that the difference between SpO₂ and the SpO₂ value determined at rest would better reflect the response to exercise in different diseases. This study tests this hypothesis by comparing the DDR values obtained using the original and the new method in patients ($n = 308$) with three prevalent chronic respiratory diseases (COPD, ILD, and PAH). Besides, we sought to investigate the correlation of DDR with resting lung function measurements in these three diseases.

In this retrospective analysis, we included 104 patients with COPD, 104 with ILD, and 100 with PAH, all diagnosed according to international guidelines,^{8–10} who performed a 6MWT between October 2014 and May 2015. All patients were clinically stable, and none was participating in any rehabilitation program or clinical trial. We excluded patients on long-term oxygen therapy, mechanical ventilation, and/or tracheostomized. The study was approved by the Ethics Committee of our hospital (HCB/2017/0469).

Demographic and anthropometric parameters were recorded and resting lung function was measured following international standards.^{11,12} Reference values were those of Roca et al.^{13,14} In patients with PAH, pulmonary hemodynamics were determined by right heart catheterization, also following standard procedures.⁸ All participants performed a 6MWT according to the international guidelines.⁴ Reference values were those of Enright et al.¹⁵ During the test, SpO₂ and heart rate (HR) were monitored continuously by Pulsox[®]-300 (Minolta Co., Tokyo, Japan). Absolute changes in

SpO₂ (Δ SpO₂) were calculated by subtracting the values at baseline from those determined immediately after 6MWT was finished.¹⁶ DDR was calculated as the desaturation area (DA) over the 6MWD.⁷ DA was calculated using two different methods, the one proposed originally by Ijiri et al.⁷ (vs. a theoretical maximal SpO₂ value of 100%), and the one tested in this study (vs. the actual SpO₂ value determined in each patient at rest, before the 6MWT starts). Results are presented as mean \pm standard deviation for those distributed normally and as median and (25–75% percentile) for those non-normally distributed. Categorical variables are presented as proportions. ANOVA was used to compared groups. Correlations were assessed using Spearman's correlation test, and multivariable linear regression was used to explore the relationship of DDR with resting lung function variables, adjusted by age and BMI, in each of the three diseases studied here. A p value < 0.05 was considered statistically significant.

As shown in Table 1, most COPD patients were male, with a mean age of 66 ± 8 years, and had moderate-severe airflow limitation and moderately decreased carbon monoxide diffusing capacity (DL_{CO}). ILD patients were of similar age (68 ± 11), but they included a higher proportion of females (45%) and showed a mild restrictive pattern with a moderate DL_{CO} reduction. PAH patients were younger and mainly females, with normal spirometry and lung volumes but a moderately reduced DL_{CO}; their mean pulmonary arterial pressure was 47 (39–54) mmHg (Table 1). The 6MWD was similar in all patients and generally well preserved. SpO₂ at rest was lower in COPD and decreased during exercise in all diseases (Fig. 1). Using the calculation method initially proposed by Ijiri^{6,7} neither the DA nor DDR was significantly different across diseases (Table 1). By contrast, considering the resting SpO₂ value in each individual as its own reference to calculate DA (and, therefore, DDR), Multivariable linear regression analysis showed that DL_{CO} %pred. and resting SpO₂ were independent determinants of DDR in all three diseases. Besides, we observed that, in COPD, the severity of airflow limitation (FEV₁%ref) was also an independent DDR predictor.

The main findings of this study are that: (1) the calculation of DDR considering the resting SpO₂ is more sensitive than the initially proposed method (that considered a theoretical reference value of 100% SpO₂^{6,7}); and (2) DL_{CO} and resting SpO₂ were independent determinants of DDR shared by the three diseases studied here, plus the severity of airflow limitation in patients with COPD.

A few previous studies have investigated DDR (using the original method^{6,7}) in patients with ILD⁶ or COPD.¹⁷ Like in these previous studies, we found that the new DDR calculation in patients with ILD and COPD was significantly related to DL_{CO} and, to a lesser extent, to FEV₁. To our knowledge, this is the first study to investigate DDR in patients with PAH, to contrast it with patients with ILD and COPD, and to investigate potential DDR correlations with lung function at rest in these three diseases.

<https://doi.org/10.1016/j.arbres.2021.04.017>

0300-2896/© 2021 The Authors. Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of SEPAR. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Table 1
Characteristics of participants and parameters determined during the 6MWT. Results are expressed as the mean ± SD if data is normally distributed or as the median (25–75% percentile) if not.

	COPD (n = 104)	ILD (n = 104)	PAH (n = 100)
Age, years	66 ± 8	68 ± 11	57 ± 16*
Gender, n (% males)	85 (82)	57 (55)	26 (26)*
BMI, kg/m ²	27 ± 5	29 ± 5	27 ± 5*
Smoking exposure, pack-years	46 (35–71)	1 (0–34)	0 (0–14)*
FVC, % predicted	75 ± 16	69 ± 18	85 ± 18*
FEV ₁ , % predicted	46 ± 17	71 ± 17	78 ± 19*
FEV ₁ /FVC, ratio	45 ± 12	76 ± 8	70 ± 10*
TLC, %predicted	106 (94–121)	70 (55–82)	90 (82–100)*
DL _{CO} , %predicted	51 (38–62)	46 (33–59)	54 (42–68)*
mPAP, mmHg	–	–	47 (39–54)
6MWD, meters	456 ± 98	473 ± 113	452 ± 119
Borg dyspnea score at rest	0 (0–2)	0 (0–1)	0 (0–1)
ΔBorg dyspnea score with exercise	2 (1; 4)	3 (1; 4)	3 (1; 4)
SpO ₂ at rest, %	95 (93–96)	96 (94–97)	96 (95–97)*
SpO ₂ at end, %	91 (86–93)	91 (82–94)	89 (83–93)
ΔSpO ₂ (at rest - at end), %	–4 (–8; –2)	–6 (–13; –2)	–7 (–11; –4)*
Original DA	55 (40–77)	54 (35–98)	61 (40–83)
Original DDR	0.121 (0.09–0.17)	0.118 (0.07–0.21)	0.133 (0.10–0.23)
New DA	25 (11–38)	28 (14–62)	34 (21–55)*
New DDR	0.052 (0.021–0.090)	0.063 (0.029–0.144)	0.075 (0.044–0.133)*

Abbreviations: BMI, body mass index; FVC, forced vital capacity; FEV₁, forced expiratory volume in the first second; TLC, total lung capacity; DL_{CO}, diffusion capacity for carbon monoxide; mPAP, mean pulmonary arterial pressure; 6MWD, six-minute walking distance; SpO₂, peripheral capillary oxygen saturation; DA, desaturation area; DDR, desaturation distance ratio.

* p < 0.05.

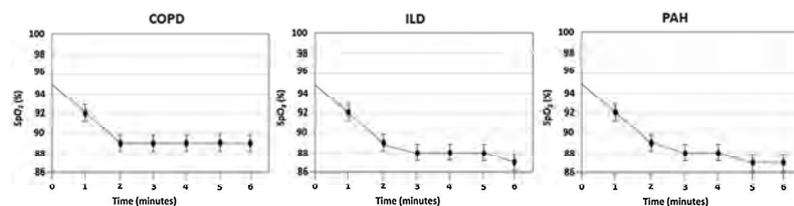


Fig. 1. SpO₂ value at rest and during the 6MWT in the three chronic pulmonary diseases explored here. For further explanations, see text.

We could not explore the potential prognostic value of DDR in these diseases because this study was retrospective. However, DL_{CO} is a well-established prognostic factor in different chronic respiratory diseases,^{10,18} so its significant and independent relationship with DDR suggests that DDR may also be a good prognostic factor. This will have to be tested prospectively, but it is of note that Hsieh et al. have recently reported that the distance-desaturation product, an index similar to DDR, predicted 6-year mortality in a prospective study of 69 patients with stable non-CF bronchiectasis.¹⁹ Also, In 81 patients with IPF, Lettieri et al. found that each component of the 6MWT independently predicted mortality in IPF with greater accuracy than spirometry. However, a composite of both parameters, the distance-saturation product, provides slightly greater accuracy and represents a novel measure for assessing survival in these patients.²⁰ On the other hand, DDR can be useful to assess the effects of a therapeutic intervention, such as the impact of supplementary oxygen during exercise or other.

Our study has strengths and limitations. Among the former, the description of a new method to calculate DDR in a large number of well-characterized patients with COPD, ILD, and PAH. Among the latter, its retrospective design. Additionally, we did not have information about the patient's exacerbations, which would have allowed a better characterization of the sample.

In conclusion, this study describes a new and more sensitive method to calculate DDR in patients with COPD, ILD, and PAH and shows that DL_{CO} and resting SpO₂ (plus airflow limitation in patients with COPD) were independent determinants of the new DDR. In terms of clinical implication, being new DDR a more

sensitive method, it could offer information about response to drug's treatment and to rehabilitation programs.

Authors' contributions

X. Alsina-Restoy: Conceptualization, Formal analysis, Methodology, Writing – original draft, Writing – review & editing. F. Burgos: Conceptualization, Formal analysis, Methodology, Writing – original draft, Writing – review & editing. R. Torres-Castro: Formal analysis, Writing – original draft, Writing – review & editing; Y. Torralba-García: Writing – original draft, Writing – review & editing; E. Arismendi: Writing – original draft, Writing – review & editing; J.A. Barberà: Writing – original draft, Writing – review & editing; A. Agustí: Formal analysis, Writing – original draft, Writing – review & editing; I. Blanco: Conceptualization, Formal analysis, Methodology, Writing – original draft, Writing – review & editing.

Funding

None.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest directly or indirectly related to the manuscript contents except FB (which declares them in his COI).

References

- Dodson MW, Brown LM, Elliott CG. Pulmonary arterial hypertension. *Heart Fail Clin*. 2018;14:255–69. <http://dx.doi.org/10.1016/j.hfc.2018.02.003>.
- Rabe KF, Watz H. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 2017;389:1931–40. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31222-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31222-9).
- Antoniu KM, Margaritopoulos GA, Tomassetti S, Bonella F, Costabel U, Poletti V. Interstitial lung disease. *Eur Respir Rev*. 2014;23:40–54. <http://dx.doi.org/10.1183/09059180.00009113>.
- Holland AE, Spruit MA, Troosters T, Puhan MA, Pepin V, Saey D, et al. An official European respiratory society/American thoracic society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J*. 2014;44:1428–46. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00150314>.
- Vasilopoulou MK, Vogiatzis I, Nassis I, Spetsiotsi S, Cherouveim E, Koskoulou M, et al. On- and off-exercise kinetics of cardiac output in response to cycling and walking in COPD patients with GOLD Stages I–IV. *Respir Physiol Neurobiol*. 2012;181:351–8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.resp.2012.03.014>.
- Pimenta SP, da Rocha RB, Baldi BG, Kawassaki AdM, Kairalla RA, Carvalho CRR. Desaturation – distance ratio: a new concept for a functional assessment of interstitial lung diseases. *Clinics (Sao Paulo)*. 2010;65:841–6. <http://dx.doi.org/10.1590/S1807-59322010000900005>.
- Ijiri N, Kanazawa H, Yoshikawa T, Hirata K. Application of a new parameter in the 6-minute walk test for manifold analysis of exercise capacity in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9:1235–40. <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S71383>.
- 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 Respir J*. 2015;46:903–75. <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01032-2015>.
- Singh D, Agusti A, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, Celli BR, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease: the GOLD science committee report 2019. *Eur Respir J*. 2019;53:1900164. <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00164-2019>.
- Wells AU, Hirani N. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax*. 2008;63 Suppl. V:v1–58. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2008.101691>.
- Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26:319–38. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.05.00034805>.
- MacIntyre N, Crapo RO, Viegi G, Johnson DC, van der Grinten CP, Brusasco V, et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J*. 2005;26:720–35. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.05.00034905>.
- Roca J, Burgos F, Sunyer J, Saez M, Chinn S, Antó JM, et al. Reference values for forced spirometry. *Eur Respir J*. 1998;11:1354–62. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.98.11061354>.
- Roca J, Rodríguez-Roisin R, Cobo E, Burgos F, Pérez J, Clausen JL. Single breath carbon monoxide diffusing capacity prediction equations from a mediterranean population. *Am Rev Respir Dis*. 1989;141:1026–32.
- Enright PL, Sherrill D. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158:1384–7.
- Johnson MJ, Close L, Gillon SC, Molassiotis A, Lee PH, Farquhar MC. Use of the modified Borg scale and Numerical Rating Scale to measure chronic breathlessness: a pooled data analysis. *Eur Respir J*. 2016;47:1861–4.
- Fujimoto Y, Oki Y, Kaneko M, Sakai H, Misu S, Yamaguchi T, et al. Usefulness of the desaturation-distance ratio from the six-minute walk test for patients with COPD. *Int J COPD*. 2017;12:2669–75. <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S143477>.
- Hsu VM, Chung L, Hummers LK, Shah A, Simms R, Bolster M, et al. Risk factors for mortality and cardiopulmonary hospitalization in systemic sclerosis patients at risk for pulmonary hypertension, in the pharos registry. *J Rheumatol*. 2019;46:176–83. <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.180018>.
- Hsieh MH, Fang YF, Chung FT, Lee CS, Chang YC, Liu YZ, et al. Distance-saturation product of the 6-minute walk test predicts mortality of patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. *J Thorac Dis*. 2017;9:3168–76. <http://dx.doi.org/10.21037/jtd.2017.08.53>.
- Lettieri CJ, Nathan SD, Browning RF, Barnett SD, Ahmad S, Shorr AF. The distance-saturation product predicts mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2006;100:1734–41. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2006.02.004>.

Xavier Alsina-Restoy^{a,b}, Felip Burgos^{a,b,c},
Rodrigo Torres-Castro^{a,d}, Yolanda Torralba-García^{a,b,c},
Ebymar Arismendi^{a,c}, Joan Albert Barberà^{a,b,c}, Àlvar Agustí^{a,b,c,1},
Isabel Blanco^{a,b,c,*}

^a Servei de Pneumologia, Institut Clínic Respiratori, Hospital Clínic de Barcelona, Universitat de Barcelona, Spain

^b Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain

^c Biomedical Research Network in Respiratory Diseases (CIBERES), Madrid, Spain

^d Department of Physical Therapy, Faculty of Medicine, University of Chile, Santiago, Chile

* Corresponding author.

E-mail address: iblanco2@clinic.cat (I. Blanco).

¹ Co-senior authors.

Segundo estudio

“Does arterial oxygenation during exercise add prognostic value in pulmonary arterial hypertension?”

“¿La oxigenación arterial durante el ejercicio aporta valor pronóstico en la hipertensión arterial pulmonar?”

Xavier Alsina Restoy, Rodrigo Torres Castro, Yolanda Torralba García, Felip Burgos, Joan Albert Barberà Àlvar, Agustí, Isabel Blanco.

Artículo publicado en Respiratory Medicine Journal

Respir Med. 2023 Jan; 206: 107070.

doi: [10.1016/j.rmed.2022.107070](https://doi.org/10.1016/j.rmed.2022.107070)



Antecedentes

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una afección potencialmente mortal caracterizada por un aumento de la resistencia vascular pulmonar que conduce a una insuficiencia del ventrículo derecho (VD). La distancia recorrida en la prueba de caminata de 6 minutos (PM6MD) se utiliza en pacientes con HAP para evaluar la respuesta al tratamiento y su pronóstico. Se desconoce si los cambios de SpO₂ agregan valor predictivo a la PM6MD en pacientes con HAP en general (o en subgrupos específicos como PAH-ETC que pueden asociar anomalías pulmonares intersticiales). El índice de distancia de desaturación (DDR) integra la PM6MD con el área de desaturación (DA) calculada a partir de un valor teórico máximo del 100 % (DDR original) o el valor real de SpO₂ del paciente medido en reposo (DDR nuevo).

Métodos

Se incluyeron en el estudio 137 pacientes con HAP, 38 con idiopática/hereditaria (i/h PAH, 27,7%), 42 con HAP-ETC (30,7%), 34 con PoPH (24,8%), 21 con HAP asociada al VIH (15,3%) y 2 con enfermedad venosa pulmonar oclusiva (EVOP, 1,5%). Presentaron diferencias significativas entre los grupos de enfermedad en las distribuciones por sexo y edad, función y hemodinámica pulmonares en reposo. También observamos diferencias significativas entre los grupos en la PM6MD y SpO₂ al final del ejercicio. En consecuencia, el DDR original y nuevo, así como el DSP también fueron significativamente diferentes entre los grupos.

En la tabla 2 se contrastan las características de los pacientes con HTP-ETC con y sin EPID asociada en TC. Estos últimos incluían una menor proporción de mujeres y tenían valores más bajos de FVC, CPT, DL_{CO} y SpO₂ (tanto en reposo como en ejercicio máximo). La DDR en su forma original y en la propuesta por nuestro grupo fueron mayores en los pacientes con EPID, pero las diferencias en la DSP no alcanzaron significación estadística.

Resultados

La PM6MD, el DDR original y el DSP tuvieron una capacidad similar para predecir la mortalidad en toda la población del estudio, con valores de AUC que oscilaron entre 0,913 (PM6MD), 0,923 (DDR original) y 0,914 (DSP).

Conclusiones

Los cambios durante el ejercicio de los tres diferentes índices compuestos no agregan valor pronóstico al de la PM6MD en pacientes con HAP.



Contents lists available at ScienceDirect

Respiratory Medicine

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

Original Research

Does arterial oxygenation during exercise add prognostic value in pulmonary arterial hypertension?

Xavier Alsina-Restoy^{a,b}, Rodrigo Torres-Castro^{a,b,c}, Yolanda Torralba-García^{a,b,d}, Felip Burgos^{a,b,e}, Joan Albert Barberà^{a,b,d,e}, Àlvar Agustí^{a,b,d,e}, Isabel Blanco^{a,b,d,e,*}

^a Pulmonary Medicine Department, Respiratory Institute, Hospital Clínic Barcelona, Spain

^b Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Spain

^c Department of Physical Therapy, Faculty of Medicine, University of Chile, Santiago, Chile

^d CIBER Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Spain

^e University of Barcelona, Spain



ARTICLE INFO

Keywords:

6-min walking test
Pulmonary function tests
Pulmonary arterial hypertension
Prognosis

ABSTRACT

Background: The 6-min walking distance (6MWD) is often used to assess prognosis in pulmonary arterial hypertension (PAH) patients. Whether or not changes in arterial oxygen saturation (SpO₂) during exercise add prognostic value to the 6MWD in these patients is unclear. The objective of this study was to investigate if SpO₂ changes during exercise adds prognostic value to the 6MWD in PAH patients.

Methods: Ambispective study that includes 137 patients with PAH: 38 idiopathic/heritable (i/h PAH), 42 with connective tissue disease (CTD-PAH), 34 with porto-pulmonary hypertension (PoPH), 21 with HIV-associated PAH and 2 with pulmonary venous occlusive disease (PVOD). Patients were characterized and, treated according to international recommendations, and were followed-up for 5 years. To integrate SpO₂ changes during exercise, we calculated the desaturation distance ratio (DDR) either in its original form (from a maximal theoretical value of 100%) or the actual resting SpO₂ value of the patient (new DDR) as well as the distance saturation product (DSP).

Results: (1) during follow-up, 40 patients died (29.2%); (2) results confirmed the prognostic value of the 6MWD (AUC 0.913 [IQR 0.868–0.958]; $p < 0.0001$), original DDR (AUC 0.923 [0.881–0.966]; $p < 0.001$), New DDR (AUC 0.917 [0.872–0.961], $p < 0.001$), and DSP (AUC 0.914 [0.869–0.959], $p < 0.001$); and, (3) neither the original or new DDR or DSP added significant prognostic value to 6MWD in these patients.

Conclusions: Consideration of three different composite indices of arterial oxygenation changes during exercise does not add prognostic value to that of the 6MWD in patients with PAH.

1. Introduction

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a life-threatening condition characterized by increased pulmonary vascular resistance that leads to right ventricular (RV) failure [1]. PAH includes several different diseases such as PAH associated with connective tissue diseases (CTD-PAH), idiopathic pulmonary arterial hypertension (iPAH), heritable PAH (hPAH), and porto-pulmonary PAH (PoPH), among others [2]. The distance walked in the 6-min walking test (6MWD) is commonly used in PAH patients to assess treatment response and prognosis [1,3–5]. Whether SpO₂ changes add predictive value to the 6MWD in patients with PAH at large (or in specific subgroups like CTD-PAH which can

associate interstitial lung abnormalities) is unknown [6].

Several composite indices can integrate 6MWD and SpO₂ changes [7–9]. The desaturation distance ratio (DDR) integrates the 6MWD with the desaturation area (DA) calculated from either a maximal theoretical value of 100% (original DDR) [7] or the actual SpO₂ value of the patient measured at rest (new DDR) [10]. Alternatively, the distance saturation product (DSP) is the product of the 6MWD and the lowest SpO₂ value determined during test [11]. These composite indices predict mortality in chronic obstructive pulmonary disease (COPD), idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and non-cystic fibrosis bronchiectasis [12–14], but they have not been explored in patients with PAH. Here, we sought to investigate if these composite indices add prognostic value to the 6MWD, which is currently considered the gold standard to assess

* Corresponding author. Servei Pneumologia, Hospital Clínic Barcelona. Villarroel 170, 08036, Barcelona, Spain.

E-mail addresses: iblanco2@clinic.cat, iblanco2@clinic.cat (I. Blanco).

<https://doi.org/10.1016/j.rmed.2022.107070>

Received 26 May 2022; Received in revised form 30 November 2022; Accepted 1 December 2022

Available online 5 December 2022

0954-6111/© 2022 Published by Elsevier Ltd.

Abbreviations			
6MWD	6-min walking distance	IPF	Idiopathic pulmonary fibrosis
6MWT	6-min walking test	IPVR	Indexed Pulmonary vascular resistance
AUC	Area under the curve	i/h PAH	Idiopathic/heritable pulmonary arterial hypertension
BMI	Body mass index	mPAP	Mean pulmonary arterial pressure
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease	mRAP	Mean right atrium pressure
CT	Computed tomography	PAH	Pulmonary arterial hypertension
CTD-PAH	Pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease	PaO ₂	Partial arterial oxygen pressure
DDR	Desaturation distance ratio	PCWP	Pulmonary capillary wedge pressure
DL _{CO}	Carbon monoxide lung diffusing capacity	PoPH	Porto-pulmonary hypertension
DSP	Distance saturation product	PVOD	Pulmonary venous occlusive disease
FEV ₁	Forced expiratory volume in the first second	PVR	Pulmonary vascular resistance
FVC	Forced vital capacity	ROC	Receiver operating characteristics
ILD	Interstitial lung disease	RV	Right ventricular
		SpO ₂	Arterial oxygen saturation
		TLC	Total lung capacity

prognosis in patients with PAH [1,3–5].

2. Methods

2.1. Study design, patients and ethics

This ambispective study includes patients older than 18 years with PAH, diagnosed, stratified and treated in our institution according to

current ERS/ESC recommendations [1]. Data was obtained for clinical purposes, but its use for this analysis was approved by the Ethics Committee of our hospital (HCB/2017/0469).

2.2. Measurements

Forced spirometry (before and after bronchodilation), plethysmographic lung volumes and the carbon monoxide lung diffusing capacity

Table 1
Characteristics of patients at study entry. Results are presented as mean ± SD, n (%) or median (25–75% percentiles).

Demographics	All (n = 137)	i/h PAH (n = 38)	CTD-PAH (n = 42)	PoPH (n = 34)	Others (n = 23)	p-value*
Age (years)	65 ± 14	62 ± 17	69 ± 14	65 ± 11	53 ± 10	0.001 *
Females n (%)	86 (63%)	21(55%)	39(93%)	15(44%)	10(44%)	0.001 +
Body mass index (Kg/m ²)	27 ± 5	26 ± 5	27 ± 5	27 ± 4	24 ± 6	0.086
Lung function						
FVC (% predicted)	89 ± 17	87 ± 18	81 ± 17	89 ± 18	94 ± 14	0.028 ‡
FEV ₁ (% predicted)	81 ± 18	83 ± 17	82 ± 15	80 ± 18	85 ± 17	0.767
FEV ₁ /FVC	73 ± 8	76 ± 8	77 ± 8	70 ± 7	76 ± 7	0.171
TLC (% predicted)	96 ± 14	94 ± 13	84 ± 15	96 ± 15	105 ± 10	0.001 +
DL _{CO} (% predicted)	52 ± 18	61 ± 20	47 ± 14	55 ± 11	56 ± 12	0.004 **
Pulmonary hemodynamics						
mPAP (mmHg)	45 ± 12	45 ± 10	40 ± 15	47 ± 10	46 ± 12	0.066
mRAP (mmHg)	8 ± 5	8 ± 4	7 ± 5	7 ± 4	7 ± 5	0.683
PCWP (mmHg)	9 ± 3	9 ± 3	9 ± 3	10 ± 4	8 ± 3	0.315
Cardiac output (L/min)	4.2 ± 1.35	3.9 ± 1.09	3.88 ± 0.95	5.32 ± 1.34	4.54 ± 1.66	0.001 ++
Cardiac index (L/min·m ²)	2.38 ± 0.72	2.21 ± 0.58	2.30 ± 0.52	2.95 ± 0.77	2.57 ± 0.88	0.001 ‡‡
PVR Pulmonary vascular resistance (Wood unit)	10 ± 6	11 ± 5	9 ± 6	7 ± 3	10 ± 6	0.089
IPVR (dyn·s/cm ⁵ ·m ²)	15 ± 8	17 ± 8	12 ± 7	14 ± 6	14 ± 9	0.215
6MWT						
6MWD (m)	395 ± 136	433 ± 134	378 ± 125	456 ± 98	490 ± 89	0.002 §
6MWD (%predicted)	74 ± 22	76 ± 22	78 ± 22	85 ± 14	77 ± 12	0.180
Initial Borg score	2 (1–3)	2(1–3)	1(0–2)	1(0–2)	1(0–2)	0.759
Final Borg score	4 (3–6)	4(3–5)	5(3–6)	3(2–4)	4 (2–6)	0.121
SpO ₂ at rest (%)	96 (94–97)	96(95–97)	97(94–98)	97(94–98)	96(95–97)	0.867
SpO ₂ at the end (%)	88 (83–92)	90(85–92)	87(83–92)	92(87–95)	91(88–93)	0.090
ΔSpO ₂ (%) (range)	7 (4–12)	7 (4–10)	8 (4–13)	5 (3–8)	5 (3–6)	0.098
Original DDR	0.160 (0.094–0.270)	0.128 (0.087–0.229)	0.161 (0.092–0.279)	0.103 (0.059–0.156)	0.109 (0.072–0.135)	0.027 §
New DDR	0.095 (0.045–0.166)	0.080 (0.037–0.152)	0.105 (0.046–0.147)	0.059 (0.031–0.096)	0.055 (0.037–0.070)	0.010 §
DSP	397(322–465)	392(312–462)	349(268–420)	419(349–467)	433(395–497)	0.002 §

* ANOVA or Kruskal-Wallis test. Abbreviations: CTD-PAH: Pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases; i/h PAH: Idiopathic and heritable pulmonary arterial hypertension; PoPH: Porto-pulmonary hypertension; FVC, forced vital capacity; FEV₁, forced expiratory volume in the first second; TLC, total lung capacity; DL_{CO}, diffusing capacity of the lung carbon monoxide; PaO₂, partial arterial oxygen pressure; mPAP, mean pulmonary arterial pressure; mRAP, mean right atrium pressure; PCWP, pulmonary capillary wedge pressure; PVR, pulmonary vascular resistance; IPVR, indexed pulmonary vascular resistance; 6MWT: 6-min walking test; 6MWD: 6-min walking distance; SpO₂: Arterial oxygen saturation; DDR: Distance desaturation ratio; DSP: Distance saturation product. Symbols: * Significant between Others and CTD-PAH, PoPH, i/h PAH; + Significant differences between CTD-PAH and PoPH, Others, i/h PAH; ‡ Significant differences between CTD-PAH and Others; § Significant differences between CTD-PAH and Others, PoPH; ** Significant differences between i/h PAH and CTD-PAH; ++ Differences between i/h PAH and PoPH; ‡‡ Differences between PoPH and CTD-PAH, i/h PAH.

Table 2
Characteristics of patients CTD-PAH with and without interstitial lung disease (ILD). Results are presented as mean ± SD, n (%) or median (25–75% percentiles).

Demographics	All CTD-PAH (n = 42)	with ILD (n = 10)	without ILD (n = 32)	p-value ^a
Age (years)	69 ± 14	76 ± 10	67 ± 15	0.066
Females n (%)	39 (63%)	7(70%)	32(100%)	0.001
BMI (Kg/m ²)	27 ± 5	26 ± 4	28 ± 6	0.273
Lung function				
FVC (% predicted)	81 ± 19	71 ± 16	84 ± 16	0.026
FEV ₁ (% predicted)	82 ± 15	75 ± 13	85 ± 15	0.061
FEV ₁ /FVC	77 ± 8	77 ± 7	76 ± 8	0.691
TLC (% predicted)	84 ± 15	74 ± 17	88 ± 12	0.010
DL _{CO} (% predicted)	47 ± 14	39 ± 10	50 ± 14	0.024
Pulmonary hemodynamics				
mPAP (mmHg)	40 ± 15	33 ± 9	42 ± 15	0.070
mRAP (mmHg)	7 ± 5	6 ± 3	8 ± 5	0.159
PCWP (mmHg)	9 ± 3	8 ± 3	9 ± 3	0.357
Cardiac output (L/min)	3.88 ± 0.95	3.90 ± 1.02	3.88 ± 0.95	0.966
Cardiac index (L/min-m ²)	2.29 ± 0.51	2.32 ± 0.50	2.29 ± 0.53	0.910
PVR (Wood units)	9 ± 6	98 ± 6	9 ± 6	0.756
IPVR (dyn.s/cm ⁵ .m ²)	12 ± 7	12 ± 5	12 ± 5	0.861
Exercise response				
6MWD (m)	378 ± 125	366 ± 157	382 ± 117	0.733
6MWT (% predicted)	78 ± 22	79 ± 27	78 ± 21	0.884
SpO ₂ at rest (%)	97 (94–98)	94(93–96)	97(95–98)	0.045
Final dyspnea, Borg Scale	5 (3–6)	5(4–6)	5(2–6)	0.423
SpO ₂ at the end (%)	87 (83–92)	82(77–85)	91(85–94)	0.001
ΔSpO ₂ (%)	8 (4–13)	12(10–17)	6 (3–10)	0.001
Original DDR	0.160 (0.092–0.279)	0.269 (0.160–0.444)	0.133 (0.070–0.240)	0.016
New DDR	0.104 (0.046–0.147)	0.137 (0.119–0.184)	0.070 (0.037–0.127)	0.008
DSP	349(269–420)	307(153–441)	356 (285–412)	0.358

^a ANOVA or Kruskal-Wallis test (between CTD-PAH with or without ILD). Abbreviations: BMI: Body mass index; FVC, forced vital capacity; FEV₁, forced expiratory volume in the first second; TLC, total lung capacity; DL_{CO}, diffusing capacity of the lung carbon monoxide; PaO₂, partial arterial oxygen pressure; mPAP, mean pulmonary arterial pressure; mRAP, mean right atrium pressure; PCWP, pulmonary capillary wedge pressure; PVR, pulmonary vascular resistance; IPVR, indexed pulmonary vascular resistance; 6MWT: 6-min walking test; 6MWD: 6-min walking distance; SpO₂: Arterial oxygen saturation; DDR: Distance desaturation ratio; DSP: Distance saturation product.

(DL_{CO}) were determined (Medisoft body box 5500, Surenes, Belgium) in all participants according to international recommendations [15–17]. Reference values were those of Roca et al. [18–20]. Pulmonary hemodynamics were measured by right heart catheterization following standard procedures [1]. A computed tomography (CT) of the thorax was obtained in all participants following standard clinical methodology. The 6-min walking test (6MWT) was determined indoors in a flat, straight, 30 m walking course [21], using the reference values of Enright et al. [22]. A dyspnea score was determined at rest and peak exercise using the Borg scale. Heart rate (HR) and SpO₂ were continuously monitored during exercise (PULSOX®-300; Minolta Co, Tokyo, Japan). Changes in dyspnea scores (ΔBorg) and SpO₂ (ΔSpO₂) were calculated by subtracting values determined immediately after walking for 6-min from resting ones. The original DDR [7], new DDR [10] and DSP [13] were calculated as described in the supplementary material. All evaluations were performed at the initial patients' assessment, prior to therapy initiation.

2.3. Statistical analysis

Results are presented as number, range, and proportion for categorical variables, or as mean ± standard deviation or median (25–75% percentiles) for continuous variables. Groups were compared using ANOVA or Kruskal-Wallis test for normally or non-normally distributed continuous variables respectively, followed by post-hoc contrast if appropriate, or Chi-square test for categorical ones. For survival analysis, the date of the first 6MWT obtained was used as baseline and patients were censored at their latest follow-up visit or after five years follow-up. Kaplan-Meier curves were used to investigate survival. The predictive value for mortality of the composite SpO₂ indices was analysed by Cox proportional hazards regression. The C statistic (i.e., area under the curve [AUC] of the receiver-operating-characteristics [ROC] curve), was used to compare the predictive value for mortality of all composite indices versus 6MWD by the Bootstrap test. A p-value <0.05 was considered statistically significant. All analyses were performed using SPSS Statistics for Windows, Version 22.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) and Stata, Version 16 (Stata Corp, College Station, TX, USA).

3. Results

3.1. Patient characteristics at recruitment

We included in the study 137 patients with PAH, 38 with idiopathic/heritable (i/h PAH, 27.7%), 42 with CTD-PAH (30.7%), 34 with PoPH (24.8%), 21 with HIV-associated PAH (15.3%) and 2 with pulmonary venous occlusive disease (PVOD, 1.5%). As detailed in Table 1, there were significant differences across disease groups in sex and age distributions, lung function and pulmonary hemodynamics at rest. We also observed significant differences between groups in the 6MWD and SpO₂ at the end of exercise. Accordingly, the original and new DDR as well as DSP were also significantly different across groups (Table 1).

Table 2 contrasts the characteristics of patients with CTD-PAH with and without associated interstitial lung disease (ILD) in CT. The latter included a lower proportion of females and had lower FVC, TLC, DL_{CO} and SpO₂ values (both at rest and peak exercise). The original and new DDR were higher in patients with ILD, but differences in DSP did not reach statistical significance.

3.2. Mortality during follow-up

During follow-up, 40 of the 137 patients included in the study (29.2%) died (Fig. 1, left panel). Survival for the entire study population at 1, 3, and 5-yr follow-up were 92.7%, 78.8% and 68.1%, respectively. This is similar to previous reports [23,24]. By disease, mortality was 21.1% in i/h PAH, 28.6% in patients with CTD-PAH, 44.1% in PoPH and 21.7% in the remaining patients (Fig. 1, right panel). In keeping with previous reports, we found that patients with PoPH had worse mortality [23]. The presence of ILD in patients with CTD-PAH worsened their survival, but differences did not reach statistical significance.

3.3. Prediction of mortality during follow-up

The 6MWD (HR: 1.003; 95% CI: 1.000–1.005, p = 0.033), original DDR (HR: 1.022; 95% CI: 1.005–1.040, p = 0.024) and DSP (HR: 1.003; 95% CI: 1.000–1.006, p = 0.032) significantly predict mortality, but the new DDR (HR: 1.028; 95% CI: 0.996–1.061, p = 0.118) failed to reach statistical significance.

Fig. 2 presents the ROC curves for predicting mortality during follow-up in the entire study population using the four variables tested here. The 6MWD, original DDR, and DSP had a similar capacity to predict mortality in the entire study population, with AUC values that ranged from 0.913 (6MWD) to 0.923 (original DDR) (Table 3). The Bootstrap test comparing pairwise the AUC of the 6MWD, original DDR,

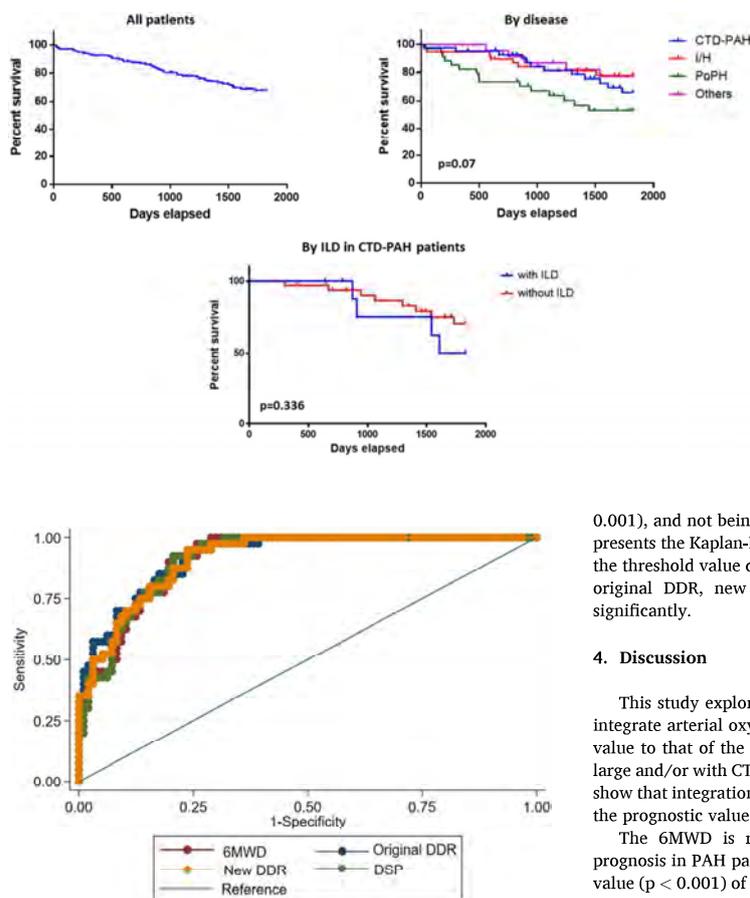


Fig. 1. Kaplan Meier survival curves of the entire study population (left), by subtypes disease (right) and by presence of ILD in patients with CTD-PAH (bottom). For further explanations, see text. Abbreviations: i/h: Idiopathic/hereditary; CTD-PAH: Pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease; PoPH: Porto-pulmonary hypertension.

Fig. 2. Receiving operating characteristic (ROC) curves to predict mortality in the entire study population for 6MWD, original DDR, new DDR and DSP. For further explanations, see text. Abbreviations: 6MWD: 6-min walking distance; DDR: Distance desaturation ratio; DSP: Distance saturation product.

new DDR, and DSP showed that there was no significant difference between them ($p = 0.666$) indicating similar predictive power. Using as a cut-off point the value with the best sensitivity and specificity determined in the ROC curves, Fig. 3 presents the Kaplan-Meier survival curves for the entire study population by the 6MWD, original DDR, new DDR and DSP.

In the subgroup of 42 patients with CTD-PAH, the integration of the 6MWD with SpO_2 changes produced slightly lower results than those seen in the population of PAH patients at large. Table 3 shows that the AUC values in patients with CTD-PAH ranged from 0.811 (6MWD) to 0.881 (original DDR), all of them reaching statistical significance ($p <$

0.001), and not being different across them ($p = 0.390$). Finally, Fig. 4 presents the Kaplan-Meier survival curves in patients with CTD-PAH by the threshold value derived from the respective ROC curves for 6MWD, original DDR, new DDR and DSP, all of which predict mortality significantly.

4. Discussion

This study explores if any of three different composite indices that integrate arterial oxygenation changes during exercise adds prognostic value to that of the distance walked in 6-min in patients with PAH at large and/or with CTD-PAH only, who may have associated ILD. Results show that integration of SpO_2 changes during exercise does not improve the prognostic value of the 6MWD in any case.

The 6MWD is recommended to assess treatment response and prognosis in PAH patients [1,3–5]. Our study confirmed the prognostic value ($p < 0.001$) of the 6MWD in the entire population of PAH patients investigated with an AUC of 0.913 [0.868–0.958], a value higher than that reported by previous authors. Chen et al., reported an AUC value of 0.672 [0.494–0.849] in 54 patients with PAH [25], whereas Lee et al., found an AUC of 0.74 [0.63–0.86] in 137 PAH patients [26]. These differences may relate to the fact that these two previous studies followed patients for only 2-years while we did it for more than 5 years.

On the other hand, previous studies have reported lower 6MWD cut-off points (331 and 295 m, respectively) [25,26] than ours (437 m) This is likely related to the fact that the previous studies recruited patients before 2013 while the pharmacological management of PAH has improved significantly over the past ten years [27].

A few studies have previously investigated the prognostic value of composite SpO_2 indices in other chronic respiratory diseases [8,10,14]. In ILD and COPD, the DDR (both original and new) are significantly associated with DL_{CO} and emphysema [8,10]. The prognostic value for mortality of DDR was not explored in these other respiratory diseases but DSP has been shown to be a predictor of mortality in IPF, non-CF bronchiectasis and COPD [12–14]. Particularly, in the case of COPD

Table 3
AUC for 6MWD, original DDR, new DDR, and DSP for entire population and CTD-PAH patients.

	6MWD	Original DDR	New DDR	DSP
All patients	0.913 [0.868–0.958]*	0.923 [0.881–0.966]*	0.917 [0.872–0.961]*	0.914 [0.869–0.959]*
CTD-PAH	0.811 [0.682–0.941]*	0.881 [0.777–0.984]*	0.847 [0.732–0.962]*	0.817 [0.690–0.943]*

Abbreviations: 6MWD: 6-min walking distance; AUC: Area under the curve; DDR: Distance desaturation ratio; DSP: Distance saturation product; CTD-PAH: Pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. * $p < 0.001$.

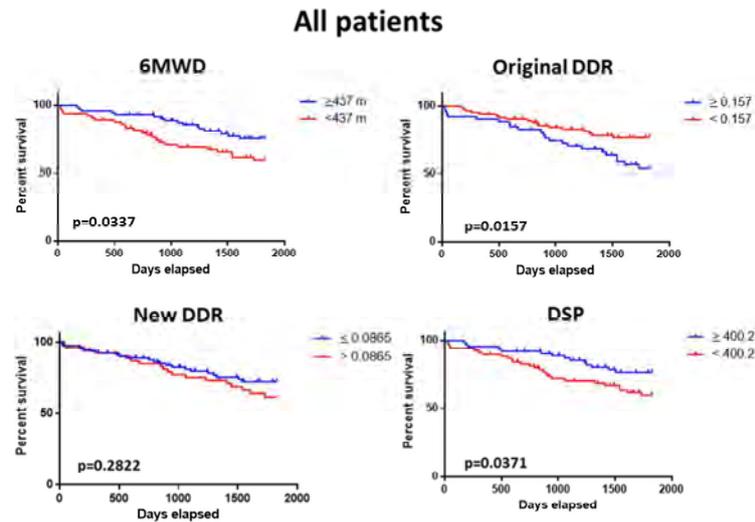


Fig. 3. Kaplan Meier survival curves of the entire study population of 6MWD, original DDR, new DDR and DSP. Cut-off values were derived from the ROC curves. For further explanations, see text. Abbreviations: 6MWD: 6-min walking distance; DDR: Distance desaturation ratio; DSP: Distance saturation product.

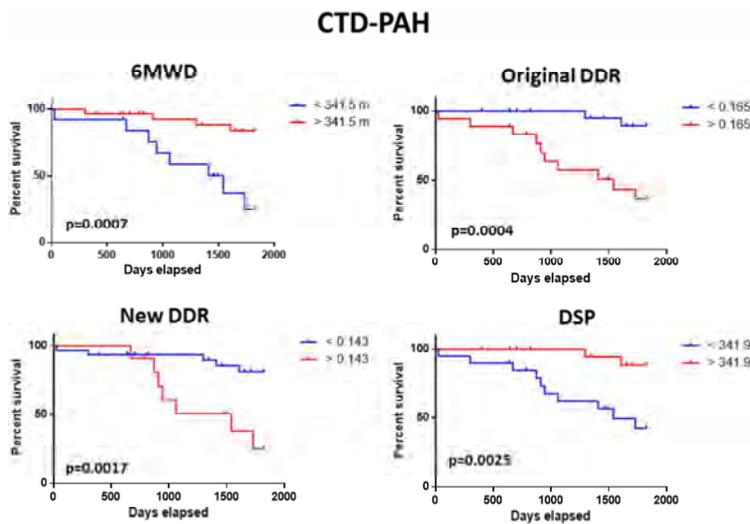


Fig. 4. Kaplan Meier survival curves in patients with CTD-PAH of 6MWD, original DDR, new DDR, and DSP. Cut-off values were derived from the ROC curves. For further explanations, see text. Abbreviations: CTD-PAH: Pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease; 6MWD: 6-min walking distance; DDR: Distance desaturation ratio; DSP: Distance saturation product.

patients, the DSP is a good predictor of mortality, although it does not offer a better prognostic ability than 6MWD [14], actually in keeping with our observations here in patients with PAH.

Our results render further support to the current recommendation of using the 6MWD as a prognostic index in PAH patients [1] since we showed that the dynamic integration of 6MWD with arterial oxygenation changes during exercise yielded similar, but not better results. Of not, however, changes in arterial oxygenation during exercise are clinically relevant since they may merit potential treatment (oxygen therapy) in individuals patients.

Because, patients with CTD-PAH can have associated ILD which, in turn, can worsen pulmonary gas exchange during exercise [28], we

explored if the addition of changes in oxygenation indices during 6MWT can add prognostic value in CTD-PAH with ILD. Our analysis did not identify significant differences in terms of ability to prognosticate death during follow-up in these patients either. Again, however, the considerations made above on the potential clinical relevance of SpO₂ changes during exercise hold here too in terms of individualized treatment.

Our study has strengths and limitations. Among the former, the 5-year follow-up of a group of well characterized patients with a rare disease (PAH). Among the latter, we acknowledge that sample size was relatively small and that results need validation in other cohorts.

5. Conclusion

Changes during exercise of three different composite SpO₂ indices do not add prognostic value to that of the 6MWD in patients with PAH.

Funding

This study was supported by grants from the Fondo de Investigación Sanitaria, Instituto de Salud Carlos III (PI17/1515 and PI21/555), Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER), Unión Europea. “Una manera de hacer Europa”, Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), Societat Catalana de Pneumologia (SOCAP) and Fundación contra la Hipertensión Pulmonar (FCHP).

CRedit authorship contribution statement

Xavier Alsina-Restoy: Study conception or design, Data acquisition, Data analysis or interpretation, Manuscript, Writing – original draft, Critical manuscript revision, Final manuscript approval, All, Investigation, contributing to the study are listed as authors, All listed authors contributed to the study. **Rodrigo Torres-Castro:** Study conception or design, Data analysis or interpretation, Manuscript, Writing – original draft, Critical manuscript revision, Final manuscript approval, All, Investigation, contributing to the study are listed as authors, All listed authors contributed to the study. **Yolanda Torralba-García:** Data acquisition, Data analysis or interpretation, Manuscript, Writing – original draft, Critical manuscript revision, Final manuscript approval, All, Investigation, contributing to the study are listed as authors, All listed authors contributed to the study. **Felip Burgos:** Data analysis or interpretation, Manuscript, Writing – original draft, Critical manuscript revision, Final manuscript approval, All, Investigation, contributing to the study are listed as authors, All listed authors contributed to the study. **Joan Albert Barberà:** Data analysis or interpretation, Manuscript, Writing – original draft, Critical manuscript revision, Final manuscript approval, All, Investigation, contributing to the study are listed as authors, All listed authors contributed to the study. **Àlvar Agustí:** Study conception or design, Data analysis or interpretation, Manuscript, Writing – original draft, Critical manuscript revision, Final manuscript approval, All, Investigation, contributing to the study are listed as authors, All listed authors contributed to the study. **Isabel Blanco:** Study conception or design, Data acquisition, Data analysis or interpretation, Manuscript, Writing – original draft, Critical manuscript revision, Final manuscript approval, All, Investigation, contributing to the study are listed as authors, All listed authors contributed to the study.

Declaration of competing interest

The authors declare no conflict of interest in this study.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2022.107070>.

References

[1] M. Humbert, G. Kovacs, M.M. Hoeper, R. Badagliacca, R.M.F. Berger, M. Brida, J. Carlsen, A.J.S. Coats, P. Escribano-Subias, P. Ferrari, D.S. Ferreira, H. A. Ghofrani, G. Giannakoulas, D.G. Kiely, E. Mayer, G. Meszaros, B. Nagavci, K. M. Olsson, J. Pepke-Zaba, J.K. Quint, G. Rådegran, G. Simonneau, O. Sitbon, T. Tonia, M. Toshner, J.-L. Vachiery, A. Vonk Noordegraaf, M. Delcroix, S. Rosenkranz, 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension, *Eur. Respir. J.* (2022), <https://doi.org/10.1183/13993003.00879-2022>.

[2] R. Aithala, A.G. Alex, D. Danda, Pulmonary hypertension in connective tissue diseases: an update, *Int. J. Rheum. Dis.* 20 (2017) 5–24, <https://doi.org/10.1111/1756-185X.13001>.

[3] O.A. Minai, Q. Nguyen, S. Mummadi, E. Walker, K. McCarthy, R.A. Dweik, Heart rate recovery is an important predictor of outcomes in patients with connective tissue disease-associated pulmonary hypertension, *Pulm. Circ.* 5 (2015) 565, <https://doi.org/10.1086/682432>.

[4] H. Irisawa, K. Takeuchi, T. Mizushima, S. Miyakawa, Y. Morishima, S. Takeuchi, M. Takao, H. Watanabe, Exercise tolerance estimated from simple walk tests in patients with pulmonary arterial hypertension, *Eur. Heart J.* 33 (2012) 292, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs281>.

[5] S. Miyamoto, N. Nagaya, T. Satoh, S. Kyotani, F. Sakamaki, M. Fujita, N. Nakanishi, K. Miyatake, Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension: comparison with cardiopulmonary exercise testing, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 161 (2000) 487–492, <https://doi.org/10.1164/ajrccm.161.2.9906015>.

[6] I. Blanco, C. Villquirán, J.L. Valera, M. Molina-Molina, A. Xaubert, R. Rodríguez-Roisin, J.A. Barberà, J. Roca, [Peak oxygen uptake during the six-minute walk test in diffuse interstitial lung disease and pulmonary hypertension], *Arch. Bronconeumol.* 46 (2010) 122–128, <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2009.12.005>.

[7] N. Ijiri, H. Kanazawa, T. Yoshikawa, K. Hirata, Application of a new parameter in the 6-minute walk test for manifold analysis of exercise capacity in patients with COPD, *Int. J. Chronic Obstr. Pulm. Dis.* 9 (2014) 1235–1240, <https://doi.org/10.2147/COPD.S71383>.

[8] Y. Fujimoto, Y. Oki, M. Kaneko, H. Sakai, S. Misu, T. Yamaguchi, Y. Mitani, H. Yasuda, A. Ishikawa, Usefulness of the desaturation-distance ratio from the six-minute walk test for patients with COPD, *Int. J. COPD.* 12 (2017) 2669–2675, <https://doi.org/10.2147/COPD.S143477>.

[9] S.P. Pimenta, R.B. da Rocha, B.G. Baldi, A. de M. Kawassaki, R.A. Kairalla, C.R. R. Carvalho, Desaturation - distance ratio: a new concept for a functional assessment of interstitial lung diseases, *Clinics* 65 (2010) 841–846, <https://doi.org/10.1590/S1807-59322010000900005>.

[10] X. Alsina-Restoy, F. Burgos, R. Torres-Castro, Y. Torralba-García, E. Arismendi, J. A. Barberà, A. Agustí, I. Blanco, A new and more sensitive method to integrate the desaturation distance ratio during a 6-minute walking test in chronic respiratory diseases: physiological correlates, *Arch. Bronconeumol.* 58 (2022) 188–190, <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2021.04.017>.

[11] V. Andrianopoulos, E.F.M. Wouters, V.M. Pinto-Plata, L.E.G.W. Vanfleteren, P. S. Bakke, F.M.E. Franssen, A. Agustí, W. MacNee, S.I. Remnard, R. Tal-Singer, I. Vogiatzis, J. Vestbo, B.R. Celli, M.A. Spruit, Prognostic value of variables derived from the six-minute walk test in patients with COPD: results from the ECLIPSE study, *Respir. Med.* 109 (2015) 1138–1146, <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2015.06.013>.

[12] M.H. Hsieh, Y.F. Fang, F.T. Chung, C.S. Lee, Y.C. Chang, Y.Z. Liu, C.H. Wu, H. C. Lin, Distance-saturation product of the 6-minute walk test predicts mortality of patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis, *J. Thorac. Dis.* 9 (2017) 3168–3176, <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.08.53>.

[13] C.J. Lettieri, S.D. Nathan, R.F. Browning, S.D. Barnett, S. Ahmad, A.F. Shorr, The distance-saturation product predicts mortality in idiopathic pulmonary fibrosis, *Respir. Med.* 100 (2006) 1734–1741, <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2006.02.004>.

[14] N. Gurbani, J.M. Figueira Gonçalves, M.Á. García Bello, I. García-Talavera, A. Afonso Díaz, Prognostic ability of the distance-saturation product in the 6-minute walk test in patients with chronic obstructive pulmonary disease, *Clin. Res. J.* 14 (2020) 364–369, <https://doi.org/10.1111/CRJ.13141>.

[15] N. MacIntyre, R.O. Crapo, G. Viegi, D.C. Johnson, C.P.M. van der Grinten, V. Brusasco, F. Burgos, R. Casaburi, A. Coates, P. Enright, P. Gustafsson, J. Hankinson, R. Jensen, R. McKay, M.R. Miller, D. Navajas, O.F. Pedersen, R. Pellegrino, J. Wanger, Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung, *Eur. Respir. J.* 26 (2005) 720–735, <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00034905>.

[16] J. Wagner, J. Clausen, A. Coates, O. Pedersen, V. Brusasco, F. Burgos, R. Casaburi, R. Crapo, P. Enright, C. Van Der Grinten, P. Gustafsson, J. Hankinson, R. Jensen, D. Johnson, N. MacIntyre, R. McKay, M. Miller, D. Navajas, R. Pellegrino, G. Viegi, Standardization of the measurement of lung volumes, *Eur. Respir. J.* (2015) 511–522, <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00035005>.

[17] M.R. Miller, J. Hankinson, V. Brusasco, F. Burgos, R. Casaburi, A. Coates, R. Crapo, P. Enright, C.P.M. van der Grinten, P. Gustafsson, R. Jensen, D.C. Johnson, N. MacIntyre, R. McKay, D. Navajas, O.F. Pedersen, R. Pellegrino, G. Viegi, J. Wagner, Standardisation of spirometry, *Eur. Respir. J.* 26 (2005) 319–338, <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00034805>.

[18] J. Roca, R. Rodríguez-Roisin, E. Cobo, F. Burgos, J. Perez, J.L. Clausen, Single breath carbon monoxide diffusing capacity prediction equations from a mediterranean population, *Am. Rev. Respir. Dis.* 141 (1989) 1026–1032.

[19] J. Roca, F. Burgos, J.A. Barberà, J. Sunyer, R. Rodríguez-Roisin, J. Castellsguà, J. Sanchis, J.M. Antó, P. Casan, J.L. Clausen, Prediction equations for plethysmographic lung volumes, *Respir. Med.* 92 (1998) 454–460, [https://doi.org/10.1016/S0954-6111\(98\)90291-8](https://doi.org/10.1016/S0954-6111(98)90291-8).

[20] J. Roca, F. Burgos, J. Sunyer, M. Saez, S. Chinn, J.M. Antó, R. Rodríguez-Roisin, P. H. Quanjer, D. Nowak, P. Burney, References values for forced spirometry, *Eur. Respir. J.* 11 (1998) 1354–1362, <https://doi.org/10.1183/09031936.98.11061354>.

[21] A.E. Holland, M.A. Spruit, T. Troosters, M.A. Puhan, V. Pepin, D. Saey, M. C. McCormack, B.W. Carlin, F.C. Sciurba, F. Pitta, J. Wanger, N. MacIntyre, D. A. Kaminsky, B.H. Culver, S.M. Revill, N.A. Hernandez, V. Andrianopoulos, C. A. Camillo, K.E. Mitchell, A.L. Lee, C.J. Hill, S.J. Singh, An official European respiratory society/American thoracic society technical standard: field walking

- tests in chronic respiratory disease, *Eur. Respir. J.* 44 (2014) 1428–1446, <https://doi.org/10.1183/09031936.00150314>.
- [22] P.L. Enright, D. Sherrill, Reference equations for the six-minute walk in healthy adults, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 158 (1998) 1384–1387.
- [23] P. Escribano-Subias, I. Blanco, M. López-Meseguer, C.J. Lopez-Guarch, A. Roman, P. Morales, M.L. Castillo-Palma, J. Segovia, M.A. Gómez-Sánchez, J.A. Barbera, Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry, *Eur. Respir. J.* 40 (2012) 596–603, <https://doi.org/10.1183/09031936.00101211>.
- [24] N. Galie, S. Gaine, R. Channick, J.G. Coghlan, M.M. Hoeper, L.M. Lang, V. McLaughlin, C. Lassen, L.J. Rubin, S.F. Hsu Schmitz, O. Sitbon, V.F. Tapson, K. M. Chin, Long-term survival, safety and tolerability with selexipag in patients with pulmonary arterial hypertension: results from GRIPHON and its open-label extension, *Adv. Ther.* 39 (2022) 796–810, <https://doi.org/10.1007/S12325-021-01898-1/FIGURES/2>.
- [25] Y.J. Chen, H.P. Tu, C.L. Lee, W.C. Huang, J.S. Yang, C.F. Li, C.H. Chen, K.L. Lin, Comprehensive exercise capacity and quality of life assessments predict mortality in patients with pulmonary arterial hypertension, *Acta Cardiol. Sin.* 35 (2019) 55, [https://doi.org/10.6515/ACS.201901_35\(1\).20180608A](https://doi.org/10.6515/ACS.201901_35(1).20180608A).
- [26] W.-T.N. Lee, A.J. Peacock, M.K. Johnson, The role of per cent predicted 6-min walk distance in pulmonary arterial hypertension, *Eur. Respir. J.* 36 (2010) 1294–1301, <https://doi.org/10.1183/09031936.00155009>.
- [27] O. Sitbon, M. Gombert-Maitland, J. Granton, M.I. Lewis, S.C. Mathai, M. Rainisio, N.L. Stockbridge, M.R. Wilkins, R.T. Zamanian, L.J. Rubin, Clinical trial design and new therapies for pulmonary arterial hypertension, *Eur. Respir. J.* 53 (2019), <https://doi.org/10.1183/13993003.01908-2018>.
- [28] A.G. Agustí, J. Roca, J. Gea, P.D. Wagner, A. Xaubet, R. Rodríguez-Roisin, Mechanisms of gas-exchange impairment in idiopathic pulmonary fibrosis, *Am. Rev. Respir. Dis.* 143 (1991) 219–225, <https://doi.org/10.1164/ajrccm/143.2.219>.

DISCUSIÓN

Discusión

Los artículos de esta tesis se enmarcan en la búsqueda continua de herramientas no invasivas que puedan contribuir al diagnóstico, seguimiento y evaluación pronóstica de pacientes con enfermedades pulmonares crónicas como la EPOC, EPID o la HAP. La utilización de índices compuestos, que combinan la distancia recorrida durante la prueba de marcha de 6 minutos y la desaturación de oxígeno, ha demostrado ser de gran utilidad para clasificar la gravedad y el riesgo en este grupo de pacientes (37). Asimismo, parámetros como la distancia recorrida en 6 minutos pueden ser igualmente útiles en la monitorización de la progresión de la enfermedad, la evaluación pronóstica, la evaluación de la respuesta al tratamiento farmacológico o la respuesta a un programa de rehabilitación cardiopulmonar como tratamiento de soporte.

Asimismo, la PM6M constituye uno de los exámenes más comúnmente empleados para valorar la tolerancia al ejercicio de las personas con ERC. La relación entre las variables funcionales y los índices compuestos como el DDR ha sido estudiada en EPOC y EPID, por dicho motivo hemos querido analizar cómo se relacionan dichas variables en pacientes con HAP. Desde un punto de vista fisiopatológico, es importante entender la relación que existe entre la capacidad funcional del paciente, la capacidad de ejercicio y el intercambio de gases centrándonos en la desaturación presentada por el paciente durante la prueba de marcha de 6 minutos. También conocer el poder predictivo de dichos índices ha sido uno de los principales objetivos de la actual tesis doctoral.

Principales hallazgos de la Tesis doctoral

A continuación, se analizan en profundidad los resultados de los dos artículos originales publicados:

Artículo 1: *A New and More Sensitive Method to Integrate the Desaturation Distance Ratio During a 6-Minute Walking Test in Chronic Respiratory Diseases: Physiological Correlates*

Los principales hallazgos del primer artículo publicado son los siguientes:

- El cálculo de DDR considerando la SpO₂ en reposo es más sensible que el método inicialmente propuesto por Ijiri et al, el cual consideraba un valor teórico de referencia del 100% SpO₂.
- La DLCO y la SpO₂ en reposo fueron determinantes independientes de DDR en las tres enfermedades respiratorias estudiadas (EPOC, EPID y HAP). También fue variable independiente la gravedad en la limitación al flujo aéreo medido por el % teórico del FEV₁ en la EPOC.

Correlaciones fisiológicas entre índices compuestos y variables funcionales en personas diagnosticadas de EPOC, EPID y HAP

En estudios previos encontramos que DDR en pacientes con enfermedades intersticiales y EPOC se correlaciona significativamente con los parámetros de función pulmonar como la FVC o la DLCO en condiciones basales.

En los pacientes con EPOC, Ijiri et al proponen una modificación en la medición del DDR original creado por Pimenta et al y, observan que tanto el DDR como la PM6MD se correlaciona bien con la función pulmonar en condiciones basales. Mantiene que el DDR nos ofrece más información sobre la capacidad de ejercicio que la PM6MD ya que monitoriza el comportamiento de la desaturación de oxígeno durante el esfuerzo. Además, también observa que el DDR correlaciona de manera positiva con la disnea al final de la prueba de marcha. En particular, en la función pulmonar, Ijiri y col., observaron una correlación positiva moderada entre el DDR y la DLCO (42).

El uso de la DLCO para el seguimiento de pacientes con EPOC en la práctica clínica está ampliamente aceptado. Los pacientes con enfisema presentan afectación del parénquima pulmonar que implica, en muchas ocasiones, una alteración en el intercambio de gases pulmonares. La destrucción de parte del intersticio pulmonar causa un descenso en el número de unidades alveolocapilares, alterando la difusión de oxígeno y generando zonas del pulmón que no participan en el intercambio de gases. La prueba

de DLCO nos informa muy bien del estado de la membrana alveolocapilar y por tanto, de si el paciente presenta una afectación del intercambio de gases pulmonares.

Dado que el DDR muestra una correlación significativa con la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO), podría constituir una herramienta valiosa para el seguimiento de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y enfisema pulmonar, ya que, la prueba PM6M se caracteriza por su simplicidad operativa, no requiriendo dispositivos complejos ni costosos para su realización. Esta accesibilidad, junto con su potencial para reflejar de manera indirecta la función pulmonar en estos pacientes, sugiere que podría ser una alternativa eficaz y económica para la monitorización clínica. Díaz y col., demostraron que tanto el enfisema en la tomografía computarizada como la DLCO son predictores de una diferencia mínima clínicamente importante (DMCI) en la caída de la PM6MD (45).

Al integrar la distancia caminada y la caída de la saturación de oxígeno, el DDR podría detectar mejor posibles cambios en la prueba de marcha de 6 minutos. Incluso podría ofrecer valor pronóstico ya que una caída significativa en la actividad física y en la capacidad de ejercicio de pacientes con EPOC se asocian a una mayor morbilidad y mortalidad (46,47).

De-Torres y col., pudieron determinar que los pacientes con EPOC GOLD I con una DLCO inferior al 60% del teórico tenían 3 veces más probabilidad de morir que los que presentaban una DLCO superior al 60% del teórico y (48).

A parte del DDR, existen otros índices compuestos donde incorporan la prueba de difusión como el propuesto por Li et al, en su trabajo identificó el FVC/DLCO como variable independiente para determinar el valor pronóstico de mortalidad a 5 años por cualquier causa y para detectar HP asociada a la EPOC (49).

En un estudio realizado a más de 1800 pacientes con EPOC, Balasubramaian et al observó que una alteración de la DLCO se asoció con un aumento de los síntomas, una reducción de capacidad de ejercicio y un riesgo de exacerbación grave, incluso después de tener en

cuenta la evidencia de enfisema en la espirometría y la Tomografía Computarizada. Sugiere que debe considerarse la inclusión de la DLCO en futuras herramientas multidimensionales que evalúen a pacientes con EPOC (50).

En el caso de los pacientes con EPID, Pimenta et al demuestra que DDR se correlaciona bien con los parámetros de función pulmonar, sobre todo con la DLCO que lo hace de manera muy estrecha. Justifica que el uso de la oximetría medida durante la prueba de marcha podría reflejar con mayor precisión la capacidad de difusión de la membrana alveolocapilar (reflejado en la DLCO), que se presenta reducida en pacientes más afectados debido a un intercambio de gases más alterado (41).

También Queiroz et al encuentra una correlación entre el DDR y parámetros funcionales como la DLCO y el FEV1 en otra enfermedad pulmonar intersticial como es la linfangioleiomiomatosis (LAM) (51).

Las enfermedades pulmonares intersticiales, especialmente la FPI o las enfermedades intersticiales progresivas (EIP), se asocian con una alta mortalidad y una disminución progresiva de la capacidad de ejercicio (52,53). Existe un creciente interés en los métodos de diagnóstico y pronóstico en esta población con el fin de mejorar la comprensión y el manejo para proporcionar una mejor calidad de vida a estos pacientes. Por eso pensamos que el DDR puede ser una herramienta útil en el seguimiento de estos pacientes ya que, al incorporar la medición de la desaturación en el ejercicio podría añadir información sobre la afectación de la membrana alveolocapilar.

Las actuales guías de práctica clínica para el diagnóstico y seguimiento de pacientes con FPI o EIP se basan en la caída de la FVC y la DLCO para determinar si los pacientes presentan una progresión de la enfermedad (54).

En el metaanálisis propuesto por Qiu et al, entre varios factores, identificó que la presencia de una FVC (% teórico) y una DLCO (% teórico) disminuida podría ser pronóstico de mortalidad en pacientes con enfermedad intersticial asociada a artritis reumatoide (55).

Mukerjee et al realizó un estudio para evaluar la ecocardiografía transtorácica y la prueba de DLCO comparándolo con el cateterismo cardíaco derecho para ver el poder que tenía las diferentes pruebas para discriminar aquellos pacientes con y sin HAP asociada a esclerosis sistémica (SSc) (HAP-SSc) (56). Pudo observar que la DLCO tenía un alto poder predictivo cuando los pacientes presentaban valores inferiores al 50% del valor de referencia.

Como hemos podido ilustrar, existen estudios que han investigado el DDR en pacientes diagnosticados de EPOC y EPID en trabajos con tamaños muestrales muy limitados (41,42). En estos estudios previos se observa que el nuevo cálculo de DDR en pacientes con EPID y EPOC se relacionaba significativamente con la DLco y, en menor medida, con el FEV1.

Hasta donde nosotros conocemos, este es el primer estudio que investiga el DDR en pacientes con HAP. También se han estudiado pacientes con EPOC y EPID, ampliando sustancialmente el tamaño de la muestra, y se han investigado las posibles correlaciones de DDR con la función pulmonar en reposo en estas tres enfermedades respiratorias (57).

Potencial valor pronóstico de DDR en enfermedades crónicas respiratorias

No pudimos explorar el valor pronóstico potencial de DDR en estas enfermedades porque el estudio fue retrospectivo. Sin embargo, la DLCO es un factor pronóstico bien establecido en diferentes enfermedades respiratorias crónicas (58,59), por lo que su relación significativa e independiente con DDR sugiere que DDR también puede ser un buen factor pronóstico. Esto tendrá que probarse prospectivamente, pero cabe señalar que Hsieh et al. informaron recientemente que el producto de distancia-desaturación (DSP), un índice similar al DDR, predijo la mortalidad a los 6 años en un estudio prospectivo de 69 pacientes con bronquiectasias estables sin FQ (39). Además, en 81 pacientes con FPI, Lettieri et al. encontraron que cada componente de la 6MWT predijo de forma independiente la mortalidad en la FPI con mayor precisión que la espirometría. Sin embargo, una combinación de ambos parámetros, el producto distancia-saturación, proporciona una precisión ligeramente mayor y representa una medida novedosa para

evaluar la supervivencia en estos pacientes (38). Por otro lado, DDR puede ser útil para evaluar los efectos de una intervención terapéutica, como el impacto del oxígeno suplementario durante el ejercicio.

Su diseño retrospectivo es la limitación más destacable que presenta el estudio. Pensamos que si hubiéramos tenido la disponibilidad de información sobre agudizaciones e ingresos hospitalarios, nos hubiera permitido una mejor caracterización de la muestra y podríamos haber estudiado el poder predictivo del DDR en este aspecto.

Artículo 2: Does arterial oxygenation during exercise add prognostic value in pulmonary arterial hypertension?

Los principales hallazgos del segundo artículo publicado son los siguientes:

- Los resultados muestran que la integración de los cambios de SpO₂ durante el ejercicio no mejora el valor pronóstico de la PM6MD en pacientes con HAP. Se recomienda el PM6MD para evaluar la respuesta al tratamiento y el pronóstico en pacientes con HAP.
- Debido a que los pacientes con PAH-ETC pueden tener EPID asociada que, a su vez, puede empeorar el intercambio de gases pulmonares durante el ejercicio, exploramos si la adición de cambios en los índices de oxigenación durante la PM6M puede agregar valor pronóstico en dichos pacientes. Nuestro análisis tampoco identificó diferencias significativas en cuanto a la capacidad de pronosticar muerte durante el seguimiento de este tipo de pacientes.

El presente estudio explora si los índices compuestos que integran los cambios en la oxigenación arterial durante el ejercicio (DDR, newDDR y DSP) agregan valor pronóstico si son comparados con la distancia recorrida en metros al finalizar la prueba de marcha de 6 minutos en pacientes con PAH. También se estudia en particular, en la PAH asociada a esclerosis sistémica con afectación intersticial (HAP-ETC) (60).

Valor pronóstico de DDR y DSP en hipertensión arterial pulmonar:

Los resultados muestran que la integración de los cambios de la SpO₂ durante el ejercicio no mejora el valor pronóstico de la PM6MD en ningún caso. Después de los resultados obtenidos se recomienda seguir utilizando el PM6MD para evaluar la respuesta al tratamiento o el pronóstico en pacientes con HAP y HAP-ETC (2,25,61).

Nuestro estudio confirmó el valor pronóstico de la PM6MD en toda la población de pacientes con HAP investigada con un AUC de 0,913 [0,868-0,958], valor superior al informado por autores en estudios previos. Chen et al. informaron un valor de AUC de 0,672 [0,494-0,849] en 54 pacientes con HAP, mientras que Lee et al. encontraron un valor de AUC de 0,74 [0,63-0,86] en 137 pacientes con HAP. Estas diferencias pueden estar relacionadas con el hecho de que estos dos estudios previos realizaron un seguimiento a los pacientes durante solo 2 años, mientras que nosotros lo hicimos durante más de 5 años. Por otro lado, estos estudios informaron puntos de corte de PM6MD más bajos (331 y 295 m, respectivamente) que los nuestros (437 m) (62,63).

Esto probablemente esté relacionado con el hecho de que los estudios anteriores reclutaron pacientes antes de 2013 mientras que el manejo de la PAH ha mejorado significativamente en los últimos diez años (64). Algunos estudios han investigado previamente el valor pronóstico de los índices compuestos de SpO₂ en otras enfermedades respiratorias crónicas (37, 57, 65).

En EPOC y EPID, los DDR (tanto en su versión original como la propuesta por nosotros) se asocian significativamente con DLCO y enfisema (37). El valor pronóstico de la mortalidad de la DDR no se exploró en estas otras enfermedades respiratorias, pero se ha demostrado que la DSP es un predictor de mortalidad en la FPI y en las bronquiectasias no relacionadas con FQ y EPOC (39,65).

Particularmente, en el caso de los pacientes con EPOC, la DSP es un buen predictor de mortalidad, aunque no ofrece mejor capacidad pronóstica que la PM6MD (65), en realidad en consonancia con nuestras observaciones aquí en pacientes con HAP. Nuestros resultados respaldan aún más la recomendación actual de seguir usando la PM6MD como un índice pronóstico en pacientes con HAP (2) ya que demostramos que

la integración dinámica de la PM6MD con cambios en la oxigenación arterial durante el ejercicio aportó resultados similares, pero no mejores. Sin embargo, los cambios en la oxigenación arterial durante el ejercicio son clínicamente relevantes, ya que pueden merecer un tratamiento potencial (oxigenoterapia) en pacientes de manera individual.

Debido a que los pacientes con HAP-ETC pueden tener EPID asociada que, a su vez, puede empeorar el intercambio de gases pulmonares durante el ejercicio (66), exploramos si la adición de cambios en los índices de oxigenación durante la PM6M puede agregar valor pronóstico en HAP-ETC con EPID. Nuestro análisis tampoco observó diferencias significativas en cuanto a la capacidad de pronosticar muerte durante el seguimiento de estos pacientes. Sin embargo, las consideraciones hechas anteriormente sobre la potencial relevancia clínica de los cambios de SpO₂ durante el ejercicio también son válidas aquí en términos de tratamiento individualizado.

Fortalezas y Limitaciones del Estudio

Nuestro estudio presenta tanto fortalezas como limitaciones que deben ser consideradas al interpretar sus resultados. En esta sección, analizaremos ambos aspectos para proporcionar una visión completa de la calidad y de las áreas de mejora del estudio realizado.

Fortalezas

Como fortaleza, podemos afirmar que proponemos un nuevo método para calcular DDR en un gran número de pacientes, bien caracterizados, con EPOC, EPID y PAH. Una de las fortalezas más destacadas de este estudio también, es el seguimiento a cinco años de un grupo de pacientes bien caracterizados con una enfermedad rara, como es la HAP (hipertensión arterial pulmonar). Sobre todo, teniendo en cuenta la dificultad que existe a la hora de encontrar datos disponibles de calidad de enfermedades minoritarias.

Los pacientes reclutados en este estudio han sido caracterizados y seleccionados cuidadosamente para poder realizar un análisis estadístico preciso.

El estudio se llevó a cabo siguiendo los procedimientos estandarizados de la función pulmonar y las pruebas para el estudio la tolerancia al ejercicio según recomendaciones de la ERS (European Respiratory Society) y la ATS (American Thoracic Society), lo que contribuye a la validez y la reproducibilidad de los resultados obtenidos. Este enfoque riguroso garantiza que los resultados obtenidos sean fiables y puedan ser comparables con los de otros estudios realizados en poblaciones similares. La estandarización de las pruebas también permitió minimizar los sesgos derivados de variaciones en los procedimientos diagnósticos o en la interpretación de los datos.

Limitaciones

Una de las limitaciones más importantes del estudio es el tamaño de la muestra. Aunque el seguimiento de una cohorte pequeña permite un análisis profundo y detallado de los pacientes incluidos, también limita la generalización de los resultados. En estudios de enfermedades raras como la HAP, es común encontrar cohortes más pequeñas debido a la baja prevalencia de la enfermedad. Sin embargo, un tamaño de muestra pequeño puede aumentar la variabilidad de los resultados y hacer que sea más difícil detectar patrones consistentes en toda la población afectada. Los hallazgos de este estudio deberían ser validados en estudios más amplios y multicéntricos para garantizar que los resultados sean representativos de una población más grande de pacientes con HAP.

El estudio de esta tesis se centra en pacientes diagnosticados con hipertensión arterial pulmonar (HAP) de grupo 1, una condición que incluye a pacientes con diversas etiologías, como la hipertensión arterial pulmonar idiopática o a la asociada a enfermedades del tejido conectivo, entre otras. Debido a esta diversidad, la muestra de pacientes es heterogénea, lo que puede influir en la interpretación de los resultados obtenidos.

La heterogeneidad de la muestra es un factor crucial que considerar, ya que cada subgrupo de pacientes puede presentar características clínicas, respuestas al tratamiento y pronósticos diferentes. Esta variabilidad puede dificultar la identificación de patrones claros y la formulación de conclusiones que sean aplicables a toda la población de pacientes con Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP).

Además, la heterogeneidad puede limitar la capacidad de generalizar los resultados del estudio a otros grupos de pacientes que no estén representados en la muestra. Por lo tanto, es fundamental que futuros estudios consideren la inclusión de muestras más homogéneas o que se realicen análisis estratificados para poder obtener conclusiones más precisas y aplicables a diferentes subgrupos de pacientes. Esto subraya la importancia de realizar investigaciones adicionales que aborden esta limitación y que busquen comprender mejor las particularidades de cada subgrupo dentro de la hipertensión arterial pulmonar.

Perspectivas de futuro

A pesar de los resultados obtenidos en el presente estudio pensamos que el uso de índices compuestos como el DDR, DSP u otros pueden ser de utilidad para el manejo de enfermedades respiratorias crónica y cardiopulmonar. El estudio del comportamiento de la caída del oxígeno durante el esfuerzo es de gran utilidad a la hora de estadificar riesgos en este tipo de pacientes. Sobre todo, en aquellos pacientes que desaturan durante el esfuerzo, tener un parámetro que nos ayude a estudiar cómo se comporta el intercambio de gases puede facilitar el manejo práctico diario.

Hay aspectos en los índices compuestos que aún no han sido estudiados y que podrían ayudar en el complejo manejo de pacientes con enfermedades respiratorias crónicas. Por ejemplo, se debería estudiar el papel que tiene el DDR o el DSP en la respuesta a un tratamiento farmacológico específico o en la mejora de la capacidad de ejercicio en pacientes entrenados en un programa de rehabilitación cardiopulmonar.

La estandarización de la titulación de oxígeno crónico domiciliario (OCD) es un aspecto de la práctica clínica diaria aún sin resolver. Se debería estudiar el valor pronóstico que tienen los índices compuestos en pacientes portadores de oxígeno suplementario, ya que, presentan un deterioro en de la membrana alveolocapilar y una grave afectación en del intercambio de gases. Probablemente en pacientes con una DL_{CO} muy disminuida el DDR o DSP puede dar mejor respuesta que la PM6MD.

Actualmente, se está trabajando en el impacto que tienen los índices compuestos como DDR o DSP en la tolerancia al ejercicio en pacientes con enfermedades intersticiales progresivas o fibrosis pulmonar idiopática (FPI). Estamos estudiando el valor pronóstico que tiene también en aquellos pacientes con EPID y con necesidades de OCD.

Sería muy interesante poder estudiar el papel de DDR y DSP en pacientes con EPOC y poder investigar si éstos presentan poder predictivo de supervivencia.

Sería muy útil también saber si el DDR y el DSP pueden ser una herramienta útil que nos permita sospechar de hipertensión pulmonar asociada a EPOC o EPID.

CONCLUSIONES

Conclusiones

A partir de los resultados obtenidos en los estudios realizados, las conclusiones de la presente tesis doctoral son las siguientes:

1. Los pacientes con hipertensión arterial pulmonar presentan una limitación al esfuerzo.
2. La distancia caminada durante la prueba de marcha de 6 minutos es un parámetro fácil de conseguir mediante la prueba de marcha de 6 minutos y posee un gran valor pronóstico.
3. El índice distance desaturation presenta una buena capacidad pronóstica en pacientes con hipertensión arterial pulmonar.
4. El índice distance desaturation aporta valor pronóstico similar a la distancia caminada durante la prueba de marcha de 6 minutos en pacientes con hipertensión arterial pulmonar.
5. La incorporación de la desaturación para el estudio de los pacientes con hipertensión arterial pulmonar no aporta mayor sensibilidad y/o especificidad que la distancia caminada durante la prueba de marcha de 6 minutos.
6. La nueva relación distancia de desaturación correlaciona mejor con los parámetros de función pulmonar, pero tiene una menor capacidad pronóstico que la distancia caminada durante la prueba de marcha de 6 minutos, el producto distancia saturación o la relación distancia de desaturación en su forma original.
7. La nueva relación distancia de desaturación es un método nuevo y más sensible para el estudio de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar intersticial difusa e hipertensión arterial pulmonar y muestra que la capacidad de difusión del monóxido de carbono y la saturación de oxígeno en reposo (más la limitación del flujo de aire en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica) son determinantes independientes de la nueva relación distancia de desaturación.

8. Los cambios durante el ejercicio de los tres diferentes índices compuestos no agregan valor pronóstico al de la distancia caminada en la prueba de marcha de 6 minutos en pacientes con hipertensión arterial pulmonar.

BIBLIOGRAFÍA

Bibliografía

1. Escribano-Subias P, Blanco I, López-Meseguer M, Lopez-Guarch CJ, Roman A, Morales P, et al. Survival in pulmonary hypertension in Spain: Insights from the Spanish registry. *Eur Respir J*. 2012;40(3): 596–603.
2. 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. *Eur Respir J*. 2023 Jan;61(1): 2200879.
3. Humbert M, Guignabert C, Bonnet S, Dorfmüller P, Klinger JR, Nicolls MR, et al. Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: state of the art and research perspectives. *Eur Respir J*. 2019 Jan;53(1): 1801887.
4. Huertas A, Tu L, Humbert M, Guignabert C. Chronic inflammation within the vascular wall in pulmonary arterial hypertension: more than a spectator. *Cardiovasc Res*. 2020 Apr;116(5): 885–93.
5. Humbert M, Sitbon O, Guignabert C, Savale L, Boucly A, Gallant-Dewavrin M, et al. Treatment of pulmonary arterial hypertension: recent progress and a look to the future. *Lancet Respir Med*. 2023 Sep;11(9): 804–19.
6. Hassoun PM. Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*. 2021 Dec;385(25): 2361–76.
7. Beshay S, Sahay S, Humbert M. Evaluation and management of pulmonary arterial hypertension. *Respir Med*. 2020 Sep;171: 106099.
8. Guerra Ramos FJ. [Role of echocardiography in suspected pulmonary hypertension]. *Arch Bronconeumol*. 2011;47 Suppl 7: 7–11.
9. Maron BA, Abman SH, Elliott CG, Frantz RP, Hopper RK, Horn EM, et al. Pulmonary Arterial Hypertension: Diagnosis, Treatment, and Novel Advances. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021 Jun;203(12): 1472–87.

10. Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, Cardim N, Delgado V, Di Salvo G, et al. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017 Dec;18(12): 1301–10.
11. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 2015 Jan;28(1): 1-39.e14.
12. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and . *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 2010 Jul;23(7): 685–8.
13. Schewel J, Schlüter M, Schmidt T, Kuck K-H, Frerker C, Schewel D. Correlation between Doppler echocardiography and right heart catheterization assessment of systolic pulmonary artery pressure in patients with severe aortic stenosis. *Echocardiography*. 2020 Mar;37(3): 380–7.
14. Seyyedi SR, Mozafari M, Sharif-Kashani B, Sadr M, Emami H, Mehrzmay A. Correlation of Echocardiographic and Right Heart Catheterization Estimations of Pulmonary Artery Systolic Pressure. *Tanaffos*. 2022 Jan;21(1): 78–84.
15. Henrique DMN, Mourao-Junior CA, Pace F, Oliveira TMD de, Malaguti C, Chebli J. Six-minute walk test predicts future decompensation in patients with compensated liver cirrhosis. *Rev Assoc Med Bras*. 2022 Aug;68(8): 991–4.

16. Andrade Lima C, Dornelas de Andrade A, Campos SL, Brandão DC, Mourato IP, Britto MCA de. Six-minute walk test as a determinant of the functional capacity of children and adolescents with cystic fibrosis: A systematic review. *Respir Med.* 2018 Apr;137: 83–8.
17. Vandecasteele E, De Pauw M, De Keyser F, Decuman S, Deschepper E, Piette Y, et al. Six-minute walk test in systemic sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2016 Jun;212: 265–73.
18. Torres-Castro R, Pascual H, Alonso A, Gimeno-Santos E, Palomo M, Barberà JA, et al. Use of automatic 6-minute walking test recording system in patients with chronic respiratory diseases. *Pulmonology.* 2023 Oct;S2531-0437(23)00166-6.
19. Bohannon RW, Crouch R. Minimal clinically important difference for change in 6-minute walk test distance of adults with pathology: a systematic review. *J Eval Clin Pract.* 2017 Apr;23(2): 377–81.
20. Du H, Wonggom P, Tongpeth J, Clark RA. Six-Minute Walk Test for Assessing Physical Functional Capacity in Chronic Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2017 Jun;14(3): 158–66.
21. Holland AE, Spruit MA, Troosters T, Puhan MA, Pepin V, Saey D, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J.* 2014 Dec;44(6): 1428–46.
22. Troosters T, Gosselink R, Decramer M. Six minute walking distance in healthy elderly subjects. *EurRespirJ.* 1999 Aug;14(2): 270–4.
23. Enright PL, Sherrill DL. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *AmJRespirCrit Care Med.* 1998 Nov;158(5 Pt 1): 1384–7.
24. Morante F, Güell R, Mayos M. [Efficacy of the 6-minute walk test in evaluating ambulatory oxygen therapy]. *Arch Bronconeumol.* 2005 Nov;41(11): 596–600.

25. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M, et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Feb;161(2 Pt 1): 487–92.
26. Moutchia J, McClelland RL, Al-Naamani N, Appleby DH, Blank K, Grinnan D, et al. Minimal Clinically Important Difference in the 6-minute-walk Distance for Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023 Apr;207(8): 1070–9.
27. Mathai SC, Puhan MA, Lam D, Wise RA. The minimal important difference in the 6-minute walk test for patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Sep;186(5): 428–33.
28. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J*. 2012 Dec;40(6): 1324–43.
29. Graham BL, Brusasco V, Burgos F, Cooper BG, Jensen R, Kendrick A, et al. 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J*. 2017 Jan;49(1): 1600016.
30. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, Barjaktarevic IZ, Cooper BG, Hall GL, et al. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 Oct;200(8): e70–88.
31. Wanger J, Clausen JL, Coates A, Pedersen OF, Brusasco V, Burgos F, et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J*. 2005 Sep;26(3): 511–22.
32. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med*. 1991 Sep 1;115(5): 343–9.

33. Registro REHAP [Internet]. 2023 [cited 2023 Jun 6]. Available from: <https://www.rehap.org/>
34. Mair KM, Johansen AKZ, Wright AF, Wallace E, MacLean MR. Pulmonary arterial hypertension: basis of sex differences in incidence and treatment response. *Br J Pharmacol*. 2014 Feb;171(3): 567–79.
35. Prins KW, Thenappan T. World Health Organization Group I Pulmonary Hypertension: Epidemiology and Pathophysiology. *Cardiol Clin*. 2016 Aug;34(3): 363–74.
36. Peinado VI, Blanco I, Tura-Ceide O, Barberá JA. Insights Into the Pathobiology of Pulmonary Hypertension. *BRN Rev*. 2015;1: 63–77.
37. Fujimoto Y, Oki Y, Kaneko M, Sakai H, Misu S, Yamaguchi T, et al. Usefulness of the desaturation-distance ratio from the six-minute walk test for patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12: 2669–75.
38. Lettieri CJ, Nathan SD, Browning RF, Barnett SD, Ahmad S, Shorr AF. The distance-saturation product predicts mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2006 Oct;100(10): 1734–41.
39. Hsieh M-H, Fang Y-F, Chung F-T, Lee C-S, Chang Y-C, Liu Y-Z, et al. Distance-saturation product of the 6-minute walk test predicts mortality of patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. *J Thorac Dis*. 2017 Sep;9(9): 3168–76.
40. Rasekaba T, Lee AL, Naughton MT, Williams TJ, Holland AE. The six-minute walk test: a useful metric for the cardiopulmonary patient. *Intern Med J*. 2009 Aug;39(8): 495–501.
41. Pimenta SP, Rocha RB da, Baldi BG, Kawassaki A de M, Kairalla RA, Carvalho CRR. Desaturation - distance ratio: a new concept for a functional assessment of interstitial lung diseases. *Clinics (Sao Paulo)*. 2010;65(9): 841–6.

42. Ijiri N, Kanazawa H, Yoshikawa T, Hirata K. Application of a new parameter in the 6-minute walk test for manifold analysis of exercise capacity in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9: 1235–40.
43. Donato L, Giovanna Elisiana C, Giuseppe G, Pietro S, Michele C, Brunetti ND, et al. Utility of FVC/DLCO ratio to stratify the risk of mortality in unselected subjects with pulmonary hypertension. *Intern Emerg Med*. 2017 Apr;12(3): 319–26.
44. Beyhan Sagmen S, Fidan A. Can FVC/DLCO predict pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease? *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2022 Sep;26(18): 6658–64.
45. Díaz AA, Pinto-Plata V, Hernández C, Peña J, Ramos C, Díaz JC, et al. Emphysema and DLCO predict a clinically important difference for 6MWD decline in COPD. *Respir Med*. 2015 Jul;109(7): 882–9.
46. Waschki B, Kirsten A, Holz O, Müller K-C, Meyer T, Watz H, et al. Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD: a prospective cohort study. *Chest*. 2011 Aug;140(2): 331–42.
47. Casanova C, Cote CG, Marin JM, de Torres JP, Aguirre-Jaime A, Mendez R, et al. The 6-min walking distance: long-term follow up in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2007 Mar;29(3): 535–40.
48. de-Torres JP, O'Donnell DE, Marín JM, Cabrera C, Casanova C, Marín M, et al. Clinical and Prognostic Impact of Low Diffusing Capacity for Carbon Monoxide Values in Patients With Global Initiative for Obstructive Lung Disease I COPD. *Chest*. 2021 Sep;160(3): 872–8.
49. Li Y, Zhang R, Shan H, Shi W, Feng X, Chen H, et al. FVC/D(LCO) identifies pulmonary hypertension and predicts 5-year all-cause mortality in patients with COPD. *Eur J Med Res*. 2023 May;28(1): 174.

50. Balasubramanian A, MacIntyre NR, Henderson RJ, Jensen RL, Kinney G, Stringer WW, et al. Diffusing Capacity of Carbon Monoxide in Assessment of COPD. *Chest*. 2019 Dec;156(6): 1111–9.
51. Queiroz DS, da Silva CCBM, Amaral AF, Oliveira MR, Moriya HT, Carvalho CRR, et al. Desaturation-Distance Ratio During Submaximal and Maximal Exercise Tests and Its Association With Lung Function Parameters in Patients With Lymphangioliomyomatosis. *Front Med*. 2021;8: 659416.
52. Collard HR, King TEJ, Bartelson BB, Vourlekis JS, Schwarz MI, Brown KK. Changes in clinical and physiologic variables predict survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Sep;168(5): 538–42.
53. Ryerson CJ, Urbania TH, Richeldi L, Mooney JJ, Lee JS, Jones KD, et al. Prevalence and prognosis of unclassifiable interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2013 Sep;42(3): 750–7.
54. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Inoue Y, Johkoh T, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022 May;205(9): e18–47.
55. Qiu M, Jiang J, Nian X, Wang Y, Yu P, Song J, et al. Factors associated with mortality in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res*. 2021 Oct;22(1): 264.
56. Mukerjee D, St George D, Knight C, Davar J, Wells AU, Du Bois RM, et al. Echocardiography and pulmonary function as screening tests for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2004 Apr;43(4): 461–6.
57. Alsina-Restoy X, Burgos F, Torres-Castro R, Torralba-García Y, Arismendi E, Barberà JA, et al. A New and More Sensitive Method to Integrate the Desaturation Distance Ratio During a 6-Minute Walking Test in Chronic Respiratory Diseases: Physiological Correlates. *Arch Bronconeumol*. 2022 Feb;58(2): 188–90.

58. Bradley B, Branley HM, Egan JJ, Greaves MS, Hansell DM, Harrison NK, et al. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax*. 2008 Sep;63 Suppl 5: v1-58.
59. Hsu VM, Chung L, Hummers LK, Shah A, Simms R, Bolster M, et al. Risk Factors for Mortality and Cardiopulmonary Hospitalization in Systemic Sclerosis Patients At Risk for Pulmonary Hypertension, in the PHAROS Registry. *J Rheumatol*. 2019 Feb;46(2): 176–83.
60. Alsina-Restoy X, Torres-Castro R, Torralba-García Y, Burgos F, Barberà JA, Agustí À, et al. Does arterial oxygenation during exercise add prognostic value in pulmonary arterial hypertension? *Respir Med*. 2023 Jan;206: 107070.
61. Minai OA, Nguyen Q, Mummadi S, Walker E, McCarthy K, Dweik RA. Heart rate recovery is an important predictor of outcomes in patients with connective tissue disease-associated pulmonary hypertension. *Pulm Circ*. 2015 Sep;5(3): 565–76.
62. Chen Y-J, Tu H-P, Lee C-L, Huang W-C, Yang J-S, Li C-F, et al. Comprehensive Exercise Capacity and Quality of Life Assessments Predict Mortality in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. *Acta Cardiol Sin*. 2019 Jan;35(1): 55–64.
63. Lee W-TN, Peacock AJ, Johnson MK. The role of per cent predicted 6-min walk distance in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2010 Dec;36(6): 1294–301.
64. Sitbon O, Gomberg-Maitland M, Granton J, Lewis MI, Mathai SC, Rainisio M, et al. Clinical trial design and new therapies for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2019 Jan;53(1): 1801908.
65. Gurbani N, Figueira Gonçalves JM, García Bello MÁ, García-Talavera I, Afonso Díaz A. Prognostic ability of the distance-saturation product in the 6-minute walk test in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Respir J*. 2020 Apr;14(4): 364–9.

66. Agustí AGN, Roca J, Gea J, Wagner PD, Xaubet A, Rodriguez-Roisin R. Mechanisms of Gas-exchange Impairment in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am Rev Respir Dis.* 1991;143(2): 219–25.