

Proyecto de Investigación

REGISTRO ARGENTINO DE HIPERTENSION PULMONAR

(ARGEN-HP)

Desarrollo

RESPONSABLES DEL PROYECTO (Comité Científico)

Asociación Argentina de Medicina Respiratoria	(AAMR)
Colegio Argentino de Cirujanos Cardiovasculares	(CACCV)
Federación Argentina de Cardiología	(FAC)
Sociedad Argentina de Cardiología	(SAC)
Sociedad Argentina de Pediatría	(SAP)
Sociedad Argentina de Reumatología	(SAR)
Sociedad Argentina de Trasplante	(SAT)

Comité Científico

Adrian Lescano, Jorge Cánova, Javier Ferrari, Luis Lemma, Dora Hagg, Josefina Molina, Graciela Sveliztla

Confidencial

Aviso de confidencialidad: Los conceptos e información incluidos en este documento son confidenciales y exclusivos y no deben ser divulgados en todo ni en parte sin el consentimiento expreso por escrito del grupo coordinador del registro.

Introducción

La hipertensión pulmonar (HP) es una enfermedad crónica, multifactorial, de carácter clínico progresivo y con elevada mortalidad. En los últimos años disponemos de un mayor grado de información sobre la patología, conocimiento fisiopatológico, sospecha clínica, herramientas diagnósticas y terapéuticas.

Es una entidad heterogénea, que involucra desde la hipertensión arterial pulmonar (HAP), una forma rara y progresiva de vasculopatía pulmonar, a entidades más frecuentes como las enfermedades cardíacas y pulmonares o el tromboembolismo pulmonar crónico.

La incidencia de la HAP oscila entre 1 a 2 casos, cada millón de habitantes, por año. Es más frecuente en el sexo femenino y la edad de mayor presentación oscila entre los 20 y 50 años. La historia natural de esta enfermedad librada a su evolución, desde el momento del diagnóstico, presentaba una sobrevida de 2.8 años en la década de los 80. La sobrevida promedio tiene relación con la sintomatología del paciente; en clase funcional (CF) I-II al diagnóstico tenían 6 años, CF III 2,5 años y la CF IV con sólo 6 meses. Los primeros estudios prospectivos han brindado una visión con mayor optimismo y una expectativa de vida promedio del 68 al 77%, del 40 al 56% y del 22 al 38% al 1°, 3° y 5° años respectivamente. En la actualidad, con el advenimiento de los nuevos esquemas terapéuticos en la práctica clínica disponemos de datos más alentadores con una sobrevida que alcanza al 95% y 90% en el primer y segundo año.^{i ii}

Los datos sobre el perfil epidemiológico en Latinoamérica y nuestro país son escasos, y provienen, en su mayoría de registros que incluyeron pacientes en centros únicos especializados y algunos colaborativos.ⁱⁱⁱ Los estudios observacionales demuestran que las etiologías más frecuentes asociadas a HP están representadas por la presencia de insuficiencia cardíaca izquierda (55%), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (42%) e HAP (3%).^{iv} En nuestro país se realizó el Registro Colaborativo de Hipertensión Pulmonar en Argentina (RECOPIJAR) que fue un proyecto prospectivo, multicéntrico, que incluyó 627 pacientes, con edad media de 53 años, predominio de sexo femenino y una sobrevida a 3 años del 84%, datos alentadores comparado con la información previa.^v

El diagnóstico de certeza se establece cuando el valor de la presión media en la arteria pulmonar (PAPm) es mayor de 20 mmHg en condiciones basales según las últimas recomendaciones. El hallazgo de una presión de oclusión arterial pulmonar (POAP) \leq 15 mm Hg y resistencias vasculares pulmonares (RVP) \geq 3 UI Wood confirma la presencia de hipertensión arterial pulmonar (HAP) precapilar. Asimismo, el valor de POAP mayor de 15 mm Hg determina la presencia de hipertensión pulmonar post-capilar.^{vi}

La HP es una enfermedad caracterizada por un aumento en la RVP que lleva a falla progresiva del ventrículo derecho e impone limitaciones en la calidad de vida y sobrevida de los pacientes afectados. Los cambios hemodinámicos y el pronóstico de los pacientes con HAP dependerán de las interacciones entre los diferentes mecanismos fisiopatológicos, como: remodelado vascular, incremento de resistencia vascular, tono vascular pulmonar y la adaptabilidad del ventrículo derecho.^{vii}

En el mecanismo fisiopatológico del desarrollo de la HAP interviene, como eje central, la disfunción endotelial, originando un desequilibrio entre las sustancias vasoconstrictoras (endotelina, Tromboxano A2), factores inflamatorios, pro-trombóticos y sustancias vasodilatadoras, antiproliferativas y anticoagulantes (óxido nítrico y prostaglandinas). Dichas alteraciones, entre otras, generan el escenario propicio para el desarrollo de la enfermedad: vasoconstricción pulmonar, fenómeno proliferativo-remodelamiento vascular y trombosis-in situ.^{viii}

Los cambios proliferativos de las células musculares lisas, la actividad de los procesos inflamatorios, el aumento del remodelado por la concentración de fibronectina, elastina y colágeno de la matriz extracelular, determinan los cambios estructurales en los vasos pulmonares desarrollando hipertrofia de la capa media con un engrosamiento de la capa íntima y la adventicia, generando un aumento del tono vascular, con incremento de la resistencia vascular pulmonar.^{ix}

En la actualidad, a nivel nacional disponemos de información prospectiva sobre las características y pronóstico de la población con HP.^{v x} Asimismo, los scores de riesgo no han sido validados y desconocemos el impacto del tratamiento con monoterapia o en un esquema combinado en la sobrevida libre de eventos y estos datos son una necesidad inminente de las escalas pronosticas.^{xi} Por otro lado, la información sobre la condición

clínica, variables pronósticas y esquemas terapéuticos en HP tromboembólica crónica son escasas.^{xii}

El registro ARGEN-HP es un estudio nacional, multicéntrico, analítico, prospectivo y consecutivo de HP en Argentina que tiene como objetivo principal evaluar los predictores de riesgo convencionales y variables no incorporadas en las guías de HP y considerar el impacto de las estrategias terapéuticas en la tasa de eventos evolutivos.

¿La propuesta impactaría en el manejo de los pacientes con Hipertensión pulmonar?

Las variables de riesgo referidas por las guías de HP no han sido validadas en nuestra región y la investigación de un mayor número de aspectos epidemiológicos nos permitirá reconocer las limitaciones o las bondades de los scores que utilizamos y la necesidad de incorporar nuevas herramientas para mejorar el pronóstico de nuestros pacientes. Asimismo, la evaluación de los diferentes esquemas terapéuticos farmacológicos e intervencionistas nos permitirá demostrar el impacto de la sobrevida libre de eventos de nuestra población.

RESUMEN DEL PROTOCOLO

Registro Argentino de Hipertensión Pulmonar: ARGEN-HP

➤ Fase del Estudio

- IV

➤ Población de Estudio

- Pacientes con diagnóstico confirmado de HAP (Grupo I), HP grave asociada a enfermedades respiratorias (Grupo III), Hipertensión Pulmonar Tromboembólica Crónica (Grupo IV) y Misceláneas (Grupo V).

➤ Objetivos

Primarios

Creación del registro

- ✓ Desarrollo del registro y evaluación de las características clínicas y variables pronósticas en nuestra población con HP del grupo I, III, IV y V.
- ✓ Determinar las estrategias terapéuticas y su correlación pronóstico en los diferentes grupos de HP.

Secundarios

- ✓ Validar los diferentes scores pronósticos en nuestra población con HAP.
- ✓ Estratificar los parámetros de remodelado del ventrículo derecho por ecocardiografía como herramienta pronóstica.

Diseño del Estudio

Estudio nacional, multicéntrico, analítico, prospectivo y consecutivo de pacientes con Diagnóstico confirmado de HP (Grupo I, III, IV y V).

Material y Métodos

El ARGEN-HP es un registro colaborativo multicéntrico, prospectivo, analítico, consecutivo y continuo que incluye pacientes con diagnóstico confirmado de HP Grupo I, III, IV y V), que se agruparán en dos cohortes pre-establecidas:

- a) Cohorte Prevalente: Definido por el diagnóstico establecido 2 años y hasta 6 meses previos al comienzo del registro (5 años en HP-grupo IV).
- b) Cohorte Incidente: Definido por el diagnóstico 6 meses previos al comienzo del registro.

Criterios de Inclusión

Debe cumplir con todos los criterios de elegibilidad

1- Edad mayor de 12 años.

2- Cateterismo cardíaco derecho confirmatorio de HP precapilar:

- a- Presión pulmonar media (PPM) > 20 mm Hg
- b- Resistencia vascular pulmonar (RVP) ≥ 3 UW
- c- Presión capilar pulmonar (PCP) ≤ 15 mm Hg).
- d- I RVP (en pediatría)
- e- No es obligatorio en síndrome de Eisenmenger en población pediátrica.

3. Alguna de las entidades descriptas a continuación (definidas en el anexo 1):

3.1 Diagnóstico de HAP del Grupo I: idiopática, hereditaria, drogas-toxinas, asociada a enfermedad de tejido conectivo, virus de inmunodeficiencia adquirida, cardiopatías congénitas, portopulmonar. Incluye enfermedad veno-oclusiva y hemangiomatosis capilar (ver anexo).

3.2 Diagnóstico de HP grave asociada a enfermedad respiratoria o hipoxia (HP Grupo III) con compromiso hemodinámico grave ($PAPm \geq 35$ mmHg o $PAPm \geq 25$ mm Hg con índice cardíaco < 2 litros/min.m²), con capacidad vital forzada (CVF) $\geq 70\%$ (enfermedades pulmonares restrictivas) y volumen espiratorio forzado en el primer segund ($VEF_1 \geq 60\%$ (enfermedades pulmonares obstructivas).

3.3 Diagnóstico de Hipertensión Pulmonar Tromboembólica crónica (Grupo IV)

3.4 Diagnóstico de HAP Grupo V

Criterios de Exclusión

- a) Expectativa de vida < 12 meses de etiología no cardiopulmonar.
- b) Hipertensión Pulmonar Grupo II.
- c) Hipertensión Pulmonar Grupo III (con variables hemodinámicas que no califican en los criterios de inclusión).

Procedimientos

Se evaluará a los pacientes en la visita de selección para determinar los criterios de elegibilidad y se firmaran 2 copias del consentimiento informado (según normas de GCP), quedando una copia en poder del paciente y otra en el centro de investigación.

Se registraran los datos clínicos, funcionales, ecocardiográficos, bioquímicos, hemodinámicos y terapéuticos según las recomendaciones de las guías nacionales (visualizar flujograma del registro). La información será recolectada en el documento fuente primario (historia clínica) y se completara la misma en el CRF electrónico.

La evaluación de los pacientes y los estudios complementarios se realizarán cada 3 a 6 meses, según la práctica clínica habitual de cada centro. Se registraran los criterios considerados de empeoramiento clínico, las variables de riesgo y el esquema terapéutico. El periodo de inclusión se mantendrá durante el período de 24 meses (entre Noviembre de 2021 y Noviembre de 2023).

El seguimiento se realizará durante al menos 36 meses desde la inclusión del último paciente, con análisis de eventos según los investigadores principales. Los mismos serán informados dentro de los 7 días al grupo coordinador del registro.

Los eventos incluyen el análisis de morbimortalidad durante el seguimiento (muerte global y morbilidad: desarrollo de insuficiencia cardiaca, síncope recurrentes, necesidad de trasplante pulmonar y /o septostomía).

Base de Datos

La información será recolectada en la base de datos electrónica ReDCap y se realizará el monitoreo de la información ingresada. El acceso a la base de datos estará restringido a los usuarios autorizados quienes se identificaran con una clave (código) de identificación de usuario única y una contraseña (User ID and Password). Se utilizara una conexión https:// para la transferencia segura de los datos.

Análisis Estadístico

Las variables cualitativas se expresarán en porcentaje (%) y las cuantitativas, según las características de distribución normal o anormal, como media con desvió estándar y mediana con rango intercuartilo para las medidas de tendencia central y dispersión.

En base a la distribución y características de los datos se utilizaran los test univariados inferenciales: chi-cuadrado, test de T, test de Wilconxon o Mc Witney. Los test de hipótesis multivariado aplicados serán regresión lineal (simple o múltiple) o modelo de Cox. Para el análisis de sobrevida libre de eventos se utilizará el análisis de Kaplan Meier. Se compararon las curvas entre los grupos con el test Log-Rank y se recurrirá a un modelo de Cox para analizar la influencia de las variables de forma multivariada de forma independiente para cada uno de los dos eventos.

Los diferentes test se seleccionaron sobre las características y cumplir con los supuestos. La evaluación estadística se realizará con el programa Stata 14.

El cálculo del tamaño de la muestra está basado en uno de los objetivos principales del estudio que es evaluar la sobrevida libre de eventos de morbimortalidad (mortalidad y progresión de HP). Utilizamos este parámetro dado que es una de las preguntas cuya respuesta requiere el mayor número de pacientes para asegurar estabilidad en la predicción de los modelos de regresión. De acuerdo a evidencias surgidas con estudios de simulación, los modelos logísticos requieren entre 12 y 15 eventos por predictor para generar resultados estables.^{8,9} En nuestro registro estimamos que analizaremos alrededor de 6-7 variables predictivas, que incluirán variables clínicas, ecocardiográficas, funcionales y bioquímicas y hemodinámicas.

Para nuestro registro proponemos un tamaño de la muestra mínimo de 652 pacientes para asegurar estabilidad en los modelos de predicción. Considerando el escenario de menores eventos combinados a 1 año (12%) y 3 años (35%), podremos analizar múltiples variables predictivas de acuerdo al número de eventos y la hipótesis planteada es una incidencia menor del 10% de aquellos pacientes con variables de riesgo y de remodelación negativo.

Se considera una hipótesis alternativa de 2 colas para determinar la asociación de las variables y los eventos. El límite de significancia se estableció con una

valor $\alpha < 5\%$ ($p < 0.05$) y para la selección de las variables para el modelo multivariado un valor de $p < 0.2$.

Monitoreo de Datos:

Los datos del registro serán verificados o confrontados con los documentos de origen. El monitoreo de datos será realizado por personal especialmente entrenado en al menos un 20% de los pacientes ingresados al registro. El mismo será llevado a cabo por 2 becarios, que serán seleccionados cuando comience el protocolo.

Consentimiento Informado:

Debido a que la información de los pacientes deben ser ingresados en una base de datos electrónica y el presente estudio implica el seguimiento longitudinal y el monitoreo de la información incorporada al registro, se solicitará la firma de un consentimiento informado. El mismo debe ser evaluado y aprobado por el comité de ética independiente y local, según los requerimientos del centro de salud e investigador principal.

Política de Publicación

El ARGEN-HP es un proyecto colaborativo, multicéntrico, consecutivo y prospectivo. Los médicos participantes del registro podrán acceder a los datos de su propio centro y necesitarán disponer de autorización inmediata para utilizar la información global del registro. Los datos consolidados, señalados anónimos, pertenecen al Comité Científico integrado por los diferentes representantes designados de las sociedades científicas. Todas las publicaciones que surjan del registro deberán ser coordinadas por el Comité Científico.

Confidencialidad de los Datos de los Pacientes

La privacidad de los datos son garantizados por el anonimato de la población incorporada en el CRF electrónico. Los pacientes serán identificados por una clave de paciente única a través de las iniciales de su nombre y apellido y últimos 3 números de su documento nacional de identidad. Cada investigador principal tendrá acceso solo a los datos de aquellos pacientes que haya ingresado en la base.

Retiro del Paciente

La participación de los pacientes es voluntaria. Durante el transcurso del estudio y en cualquier momento, el paciente puede retirar su consentimiento de participación, sin que esto represente algún perjuicio en su atención médica o tratamiento.

Comité de Ética Independiente (CEI)

El protocolo del estudio, consentimiento informado y toda la documentación pertinente deben ser evaluados por un comité de ética independiente que a través de la aprobación permite la difusión del mismo. En relación a las regulaciones locales de cada institución de salud donde desempeñan sus actividades los médicos investigadores, la documentación puede tener que someterse al registro del protocolo y evaluación por los comités locales, que deben otorgar su aprobación antes de incorporar pacientes. La aprobación del CEI se realizará a través de PRIISA.

Comité Coordinador de Investigación (CCI)

El registro debe proseguir con el estándar de calidad del área de investigación y de los diferentes comités de ética que aprobaron el mismo. La responsabilidad del mismo está representado por los profesionales que integran el CCI, agrupados por las diferentes entidades representativas.

Dres Diego Echazarreta , Dra Julieta Soricetti, Dr David Peña, Dra Alejandro Bertolotti,
Dr Alejandro Briganti.

Protocolo Específico (Definición Operacional de Variables)

Se realiza historia clínica completa del paciente (según la práctica habitual), con referencia de los datos clínicos, estudios complementarios, tratamiento y eventos evolutivos.

1. Historia Clínica:

A. Datos Socio-Demográficos:

Identificación (iniciales de nombres y Apellido y últimos 3 números de DNI)

Fecha de Nacimiento:

Raza:

Sexo (masculino, femenino)

Estado civil (soltero, casado, divorciado, viudo)

Nivel de Estudios (primario, secundario, terciario-universitario)

Cobertura médica (medicina prepaga, seguridad social, sin cobertura).

B. Diagnóstico

B.1. Hipertensión arterial Pulmonar (Grupo I)

a. Idiopática (sin etiologías asociadas)

b. Drogas toxinas (antecedente definido)

c. Hereditaria (relación familiar) o Genética

d. Enfermedad del tejido conectivo (Esclerosis sistémica, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoidea, enfermedad mixta del tejido conectivo, Síndrome de Sjögren primario, miopatías inflamatorias, Síndrome antifosfolípido) [Ver anexos]

e. Virus de la inmunodeficiencia humana (portador o diagnóstico de SIDA)

f. Portopulmonar: diagnóstico de hipertensión portal por cirrosis hepática, cirrosis biliar primaria u otras etiologías)

g. Congénitas: - Shunts izquierda a derecha
- Shunts derecha a izquierda
- Síndrome de Eisenmenger
- Corregida: No Si (tipo de intervención)

B.2 Hipertensión Pulmonar Grupo III con compromiso hemodinámico grave: PAPm \geq 35 mmHg o PAPm \geq 25 mm Hg con índice cardíaco $<$ 2 litros/min.m²), con CVF \geq 70 % (enfermedades pulmonares restrictivas) y VEF₁ \geq 60 % (enfermedades pulmonares obstructivas).

B.3 Hipertensión Pulmonar Tromboembólica Crónica (Grupo IV)

B.3.1 Enfermedad vascular pulmonar crónica

B.4 Hipertensión Pulmonar Grupo V (mecanismo desconocido y/o multifactorial)

B.4.1 Trastornos hematológicos

- Anemias Hemolíticas crónicas:
 - Anemia de células falciformes
 - Talasemia Beta
- Síndromes Mieloproliferativos:
 - . Policitemia Vera
 - . Trombocitosis esencial
 - . Mielofibrosis
 - . Leucemia Mieloide Crónica

B.4.2 Trastornos sistémicos y metabólicos

- Histiocitosis de células de Langerhans
- Sarcoidosis
- Enfermedad de Gaucher
- Enfermedades por depósito de glucógeno
- Neurofibromatosis

B.4.3 Otros Trastornos

- Insuficiencia Renal Crónica Estadios IV-V ó diálisis
- Mediastinitis Fibrosante

B.5 Hipertensión Pulmonar y embarazo (diagnóstico durante el registro)

c. Antecedentes:

1. Demora diagnóstica: meses (desde síntomas hasta el CCD confirmatorio)
2. Demora del tratamiento: Meses (desde el CCD hasta el comienzo del tratamiento)
3. Disnea: CF I CFII CFIII CFIV
4. Insuficiencia cardiaca (internación previa o diagnóstico clínico referido por medico)
5. Síncope (perdida súbita de la conciencia, temporal, con restitución ad-integrum)
6. Angina (dolor precordial o equivalentes asignados por el IP como etiología isquémica)
7. ETC: tiempo de demora (latencia entre ETC y el diagnóstico con CCD de HP).

d. Comorbilidades (ver anexo):

Diabetes mellitus (tratamiento farmacológico)
 Tabaquista activo (fumador en actividad)
 Hipertensión arterial (tratamiento farmacológico)

Depresión (Diagnóstico por médico psiquiatra o tratamiento específico).
 Hipotiroidismo/Hipertiroidismo (Tto de reemplazo hormonal).
 Insuficiencia renal crónica (creatinina ≥ 2.5 mg/dl y/o FG < 60 ml/min/mt2). ¿
 Accidente cerebrovascular (Historia clínica o evidencia clínica/estudio complementario)
 Fibrilación o aleteo auricular (electrocardiograma, holter o referencia en HC)
 Tromboembolismo de pulmón (diagnostico clínico e imágenes)
 Enfermedad coronaria: IAM Angina Inestable PTCA CRM
 Miocardiopatía: (informe de dilatación, restricción, hipertrófica ventricular izquierda)
 Valvulopatía moderada a severa (informe ecocardiografico)
 Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño: Hipopnea/Apnea (definido por polisomografía) CPAP: Si No
 Neoplasias: Activa Antecedentes
 Vacunación: Influenza Pneumococo No
 Anticoncepción: NA No Si: Método
 COVID 19: No Si Compromiso:
 EPOC Exacerbado: No Si

2. Examen Físico

- a. TA sistólica: mm Hg TA diastólica: mm Hg
- b. Frecuencia cardíaca:.....latidos/minutos
- c. Peso: (kg) Talla: metros
- d. BMI:
- e. Saturación O2: %
- f. Edemas miembros inferiores (presencia de signo de Godet +)
- g. Ingurgitación yugular (presencia de congestión en vena yugular externa a $45^\circ \geq 0-1-2-3/3$)
- h. Reflujo hepatoyugular positivo (presencia de incremento de la congestión venosa yugular con la compresión del reborde inferior hepático)
- i. R3: auscultación positiva
- j. Hepatomegalia. Si No
- k. Ascitis

2.1 Enfermedad del Tejido Conectivo:

- a. Raynaud: NO SI: tiempo de evolución: bifásico: trifásico:
- b. Ulceras digitales: No Si: episódica recurrente crónica
- c. Pitting scar:
- d. Score de Rodnan modificado: NO SI
- e. Esclerodactilia: NO SI
- f. Calcinosis: NO SI
- g. Telangiectasis: NO SI
- h. Artritis/artralgias: NO SI

- i. Frote tendinoso: NO SI
- j. Debilidad muscular proximal (cintura escapular, pelviana y cuello):
NO SI
- k. Otras manifestaciones:
- l. Índice de actividad de esclerosis sistémica (European Scleroderma Study Group activity index):

Estudios Complementarios

1. Ecocardiografía Doppler (Basal):

a. Ventrículo izquierdo:

Fracción de Eyección VI: (%)

b. Aurícula Derecha:

Area de AD:cm²

c. Ventrículo Derecho

1. Diámetro basal del VD:mm

2. Función sistólica del VD: Normal Leve Moderado severo

3. TAPSE:..... mm Onda S (dt)..... cm

4. Cambio del área fraccional:% (opcional)

5. Strain Rate de pared lateral (**opcional**):

6. Índice de excentricidad (**opcional**):

7. SIV anómalo: Si No

8. Velocidad de reflujo tricúspide:..... m/seg PSAP: mm Hg

9. Vena Cava Inferior: Presión de aurícula derecha (PAD): 5- 10- 15 - ≥ 20

Diámetro de VCI (< y ≥ 20 mm), colapso inspiratorio > o < 50%

10. Derrame pericardico: No Si

2. Biomarcadores:

a.BNP mg/dl Pro-BNP...mg/dl

b.Troponina I ultrasensible..... Troponina T Us:

3. Laboratorio general:

Hematocrito, Hemoglobina, Globulos blancos, Plaquetas, Urea, Creatinina, Albumina, Eritrosedimentación, Hepatograma (TGO, TGP, BT, BD, FAL), TSH, Ferremia, Ferritina, Saturación de transferrina, Ac úrico.

3.1 Laboratorio inmunológico (ETC):

FAN: negativo	positivo:	patrón:
Anticentrómero; negativo	positivo	
Anti Scl70 o topoisomerasa1: negativo	positivo	
Anti-DNA: negativo	positivo	
Anti-RNP: negativo	positivo	
Anti-Ro/SSA: negativo	positivo	
Anti-La/SSB: negativo	positivo	
Factor Reumatoideo o Latex (cuantitativo):		
Anti-CCP: negativo	positivo	
Anti-Jo1: negativo	positivo	
Anticoagulante lúpico: negativo	positivo	
Anticardiolipina: IgG: negativo	positivo	IgM: negativo
positivo		
Anti β 2 glicoproteína1: IgG: negativo	positivo	IgM: negativo
positivo		

4. Electrocardiograma:

Ritmo Sinusal FC FA BCRI BCRD HVI HVD

5. Test de caminata de 6 minutos:

Evaluación de la distancia recorrida en pasillo de 30 metros, con unificación del protocolo en 6 minutos.

- | | | | |
|-----------------------------------------------|-----------|------------------------------|-------------------------|
| a. Dificultades de locomoción: | Si | No | |
| b. Interrupciones | Si | No | |
| c. Con aporte suplementario de O ₂ | Si | No | Flujo de O ₂ |
| d. Distancia Recorrida: | metros | % | teórico |
| e. Escala de Borg Modificada: | Disnea | | Fatiga |
| f. SatO ₂ inicial: | | SatO ₂ final: | |
| g. Fc inicial: | Fc final: | Fc: 1er minuto recuperación: | |

6. Cateterismo Cardiaco Derecho:

Limitada (<20%): FPI Si No

11. Capiloscopía SD Pattern (opcional):

SD PATTERN No Si : Activo, Tardío, Temprano

TRATAMIENTO

1. Tratamiento Farmacológico (dosis/día)

Bloqueantes Cálcidos: Nifedipina Diltiazem Verapamilo Amlodipina

Inhibidores de fosfodiesterasa V: Sildenafil Tadalafilo

Estimulantes de la GC: Riociguat

Inhibidores de Endotelina: Bosentán Ambrisentán Macitentan

Prostaglandinas: Selexipag Ralenipag Iloprost Epoprostenol

Trepostinil SC Trepostinil Inhalado

Diuréticos: Furosemida Espironolactona Eplerenona

Digoxina:

Anticoagulación: Acenocumarol/warfarina NOACs HBPM

Imunosupresores (ETC): No Si: Metotrexato

Micofenolato mofetil

Ciclofosfamida IV

Rituximab

Tocilizumab

Otros biológicos

Psicoterapia: Si No

Oxigenoterapia: Si No

Rehabilitación CP: Si No

Dieta Hiposódica: Si No

VNI/CPAP: Si No (Grupo 3)

Estrategia Inicial: Monoterapia Combinado: 2 3 drogas

2.Tratamiento Intervencionista: Si No

2.1 GENERAL

Trasplante: Si No
Pulmonar: Cardiopulmonar

Mortalidad perioperatorio: Si No

Mortalidad alejada: años

Rechazo Agudo Crónico

Septostomía: Si No

2.2 GRUPO IV

Tromboendarterectomía Quirúrgica: (fecha)

Completa Incompleta

ECMO: Si No

Complicaciones: Si No

HP residual: Si No (valor de PPM, RVP e IC)

Mortalidad: Si No

Angioplastia Pulmonar: (fecha)

Completa Incompleta

Nro Sesiones: Nro Vasos:

Complicaciones:

HP residual: Si No

Mortalidad: Si No

Hibrido: Si No Secuencia: (alternativas)

Seguimiento

Se realiza durante 36 meses desde el último paciente incluido, por cada investigador en la visita de sus pacientes. Se expone el flujograma con las variables a analizar en cada etapa y la frecuencia de las visitas con los estudios programados (observar que existen prácticas opcionales).

Variables/ Meses	Ingreso	3	6	12	18	24	30	36
Clínica (IC, FC, TAS)	X	X	X	X	X	X	X	X
Síntomas (CF, síncope)	X	X	X	X	X	X	X	X
Ecocardiograma	X	X(o)	X	X		X		X
Laboratorio	X	X (o)		X		X		X
Pro-BNP /BNP Troponina (opcional)	X	X (o)	X	X	X	X	X	X
TC6M	X	X (o)	X	X	X	X	X	X
CCD	X			X (o)		X (o)		X (o)
RNM cardíaca (opcional)	X			X		X		
VO2 Máximo (opcional)	X			X		X		X
DLCO (opcional)	X			X		X		X
Tratamiento	X	X	X	X	X	X	X	X
Eventos CV	X	X	X	X	X	X	X	X

(o). Opcional

Durante el seguimiento se realizara un interrogatorio respecto a los signos y síntomas de los pacientes, indagando sobre la presencia de **internaciones o eventos**, los estudios

complementarios programados en cada visita y los diferentes esquemas terapéuticos, con los fármacos y dosis específicas y **comprobar la adherencia al tratamiento** (se comparara con la información de egreso).

Para visualizar el financiamiento del proyecto observar el anexo 1.

Cronograma de Actividades. Grafica de Gant-Pert

4-12 /20	11-21	11-22	11-23	11-26	03-27	
						Diseño
						Muestreo
						Recolección de datos
						Análisis de datos
						Análisis Final Reporte

Bibliografía

ⁱ Lescano AJ, Gomes Sanchez MA. Hipertension pulmonar. 1era Ed. Buenos Aires: Libreria AKADIA Editorial, 2017.

ⁱⁱ Sandoval J, Bauerle O, Palomar A, Gomez A, Martinez-Guerra ML, Beltran M, Guerrero ML Survival in primary pulmonary hypertension. Validation of a prognostic equation. Circulation 1994;89(4):1733-44.

ⁱⁱⁱ Talavera ML, Cánova JO, Favalaro LE, et al. Hipertensión arterial pulmonar: Registro de un centro de referencia en Argentina. Rev Am Med Respir. 2014;14:144–52.

^{iv} Lopes AA, Pontes Bandeira A, Cortez Flores P, Tavares Santana MV. Pulmonary hypertension in Latin America. Pulmonary vascular disease: The global perspective. Chest 2010; 137(Suppl):78S–84S

^v Echazarreta D, Perna E, Coronel ML, Diez M, Lescano A, Atamanuk N, et al e investigadores del RE-COPIAR. Primer registro colaborativo de hipertension pulmonar en Argentina (Recopilar). MEDICINA (Buenos Aires) 2021; 81: 180-190

^{vi} Galiè N et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53 1801889

^{vii} Fine NM, Chen L, Bastansien PM et al. Outcome prediction by quantitative right ventricular function assessment in 575 subjects evaluated for pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6:711-21

^{viii} Galiè N et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53 1801889

^x Talavera ML, Cánova JO, Favalaro LE, et al. Hipertensión arterial pulmonar: Registro de un centro de referencia en Argentina. *Rev Am Med Respir*. 2014; 14: 144–52.

^{xi} Lescano AJ and col. Factores pronóstico en Hipertensión Pulmonar. Nuestra Experiencia. *Insuf Card* 2018; 13(2): 51-56

^{xii} Favalaro RR; Peradejordi MA ; Gómez CB. Tromboendarterectomia pulmonar: tratamiento de elección para la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. 18 años de seguimiento del Hospital Universitario Fundación Favalaro. *Rev Am Med Resp* 2011; 2: 74-83