



## Original

## Calidad de vida relacionada con la salud en una cohorte nacional de pacientes con hipertensión arterial pulmonar o hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

Antonio Roman<sup>a,\*</sup>, Joan Albert Barbera<sup>b</sup>, Maria Jesús Castillo<sup>c</sup>, Rocío Muñoz<sup>d</sup> y Pilar Escribano<sup>e</sup>

<sup>a</sup> Hospital Vall d'Hebrón, CIBERES, Barcelona, España

<sup>b</sup> Hospital Clínic, CIBERES, Barcelona, España

<sup>c</sup> Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, España

<sup>d</sup> Pfizer Departamento Médico, Madrid, España

<sup>e</sup> Hospital 12 de Octubre, REDINSCOR, Madrid, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 16 de julio de 2012

Aceptado el 13 de diciembre de 2012

On-line el 27 de febrero de 2013

#### Palabras clave:

Hipertensión arterial pulmonar

Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

Calidad de vida relacionada con la salud

Cuestionario Short Form 36 abreviado

Cuestionario EuroQol-5D

### R E S U M E N

**Introducción:** La hipertensión arterial pulmonar (HAP) y la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) provocan una reducción en la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS). El objetivo del estudio fue evaluar la CVRS en una muestra nacional.

**Pacientes y métodos:** Estudio prospectivo y no intervencionista en 139 (89%) pacientes con HAP y 17 (11%) pacientes con HPTEC (mujeres, 70,5%; edad media, 52,2 años) reclutados en 21 hospitales españoles. El 55% presentaban HAP idiopática, el 34% otras HAP y el 11%, HPTEC. La CVRS se midió utilizando los cuestionarios Short Form 36 (SF-36) y EuroQoL-5D (inicial y 6 meses).

**Resultados:** La CVRS en pacientes con HAP o HPTEC está deteriorada. El componente físico del SF-36 y el EuroQoL-5D se correlacionó con la clase funcional. Las puntuaciones medias de la escala visual analógica del EuroQoL-5D (EQ-5D EVA) fueron  $73,5 \pm 18,4$ ,  $62,9 \pm 20,7$  y  $51,3 \pm 16,0$  ( $p < 0,0001$ ) en pacientes con una clase funcional (CF) I, II y III, respectivamente. Cada aumento de una CF representa una pérdida de 4,0 en el PCS SF-36 y de 9,5 en el EQ-5D EVA. En 8 pacientes que murieron o recibieron un trasplante durante el estudio, la CVRS fue peor al inicio, comparado con el resto. No se observaron cambios significativos en la CVRS en los supervivientes tras 6 meses de seguimiento.

**Conclusiones:** La CVRS está deteriorada en esta población, especialmente en los pacientes con HAP/HPTEC al borde de la muerte. Las mediciones de CVRS ayudarían a predecir el pronóstico en la HAP y la HPTEC, así como proporcionar información adicional en estos pacientes.

© 2012 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Health-Related Quality of Life in a National Cohort of Patients With Pulmonary Arterial Hypertension or Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension

#### A B S T R A C T

**Background:** Patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) and chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) experience impaired health-related quality of life (HRQL). The objective of this study was to evaluate HRQL in a nation-wide sample.

**Patients and methods:** This is a prospective, multicenter, non-interventional study of HRQL including 139 (89%) PAH and 17 (11%) CTEPH patients (women 70.5%; mean age, 52.2) recruited from 21 Spanish hospitals. 55% had idiopathic PAH, 34% other PAH and 11% CTEPH. HRQL was measured using the Short Form 36 Health Survey (SF-36) and EuroQoL-5D (baseline and after 6 months).

**Results:** HRQL in the patients with PAH or CTEPH was impaired. The physical component of SF-36 and the EuroQoL-5D correlated with the functional class (FC). Mean EuroQoL-5D visual analogical scale (EQ-5D VAS) scores were  $73.5 \pm 18.4$ ,  $62.9 \pm 20.7$  and  $51.3 \pm 16.0$  ( $P < .0001$ ) in patients with FC I, II and III, respectively. Every increase of one FC represented a loss of 4.0 on the PCS SF-36 and a loss of 9.5 on the EQ-5D VAS. Eight patients who died or received a transplant during the study period presented poorer initial HRQL compared with the rest of the population. No significant changes in HRQL were observed in survivors after 6 months of follow-up.

#### Keywords:

Pulmonary arterial hypertension  
Chronic thromboembolic pulmonary hypertension

Health-related quality of life  
Short Form SF-36 questionnaire  
EuroQoL-5D questionnaire

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: aroman@vhebron.net (A. Roman).

**Conclusions:** HRQL is impaired in this population, especially in PAH/CTEPH patients near death. HRQL measurements could help predict the prognosis in PAH and CTPH and provide additional information in these patients.

© 2012 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

El término «hipertensión arterial pulmonar» (HAP) se refiere a un grupo de trastornos incurables asociados a un aumento progresivo de la resistencia vascular pulmonar (RVP), una reducción de la capacidad de ejercicio con un final marcado por un fallo cardíaco ventricular derecho y una muerte prematura<sup>1</sup>. La hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) es una enfermedad rara, y posiblemente infradiagnosticada, con un comportamiento probablemente similar cuando la endarterectomía pulmonar no es factible. Hace 2 décadas se observó que la supervivencia media de la HAP no tratada era de 2,8 años después del diagnóstico<sup>2</sup>. Sin embargo, en los últimos 15 años y tras una intensa investigación con más de 25 ensayos clínicos multicéntricos y 2 metaanálisis se demuestran beneficios en la supervivencia de los nuevos tratamientos<sup>3,4</sup>. La capacidad de ejercicio fue el objetivo principal en la mayoría de esos ensayos clínicos, y en solo algunos de ellos la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) fue incluida como objetivo secundario<sup>5-7</sup>. Dado que los nuevos tratamientos han conseguido que la HPTEC y la HAP hayan llegado a la situación de «enfermedad crónica manejable», las mejoras en la CVRS son cada vez más relevantes para los médicos y los pacientes a la hora de evaluar el impacto de los nuevos tratamientos médicos<sup>6,8</sup>. La medición de la CVRS también es útil para evaluar el coste-beneficio<sup>9</sup>. Aparte de algunos ensayos clínicos, son pocos los estudios dedicados a la CVRS en la HAP<sup>10,11</sup> o la HPTEC<sup>12-14</sup>. Es conocido que, en comparación con los individuos sanos, los pacientes con HAP presentaron una reducción de su movilidad física, niveles menores de energía, un aumento del dolor y un mayor aislamiento social<sup>12</sup>.

El objetivo de este estudio observacional, multicéntrico, no intervencionista y descriptivo fue el de evaluar prospectivamente la CVRS en una cohorte de pacientes españoles diagnosticados con HAP o HPTEC en una población no seleccionada proveniente de hospitales de diferente tamaño y experiencia. Además, se planteó como objetivo adicional estudiar en estos pacientes qué factores influyen en su CVRS.

## Pacientes y métodos

### Diseño del estudio

Se trata de un estudio prospectivo, no intervencionista y descriptivo llevado a cabo en 21 centros españoles que reclutaron al menos a 5 pacientes ambulatorios consecutivos diagnosticados con HAP o HPTEC en febrero de 2008. Los centros participantes fueron seleccionados con la exigencia de seguir un mínimo de 5 pacientes al mes. El reclutamiento de los centros participantes y la recogida de datos para su análisis fueron realizados por Pfizer. Los centros participantes (anexo 1) incluyeron todos los hospitales con mayor actividad según el Registro Español de Hipertensión Arterial Pulmonar (REHAP). El análisis y la interpretación de los datos fueron hechos por los autores de forma independiente. El estudio incluyó 2 visitas, una al inicio y otra 6 meses después. El periodo de reclutamiento fue conocido en el centro de los investigadores con 2 semanas de antelación, para intentar evitar cualquier sesgo y poder reclutar pacientes ambulatorios de HAP o HPTEC consecutivos y no seleccionados.

### Criterios de inclusión

Pacientes ambulatorios consecutivos de  $\geq 18$  años de edad, con un consentimiento informado por escrito y un diagnóstico de hipertensión pulmonar (HTP), pertenecientes al grupo de la clasificación de HTP. La definición de HTP usada en este estudio fue la presión arterial pulmonar media (PAPm) de  $\geq 25$  mmHg en reposo, la presión de enclavamiento de los capilares pulmonares (PECP)  $\leq 15$  mmHg y la RVP  $> 3$  unidades Wood. La disponibilidad de datos hemodinámicos diagnósticos fue uno de los criterios de inclusión.

### Criterios de exclusión

Pacientes con HTP que no pertenezcan a los grupos I o IV, pacientes que no podían leer y comprender los cuestionarios de CVRS, o los que no aceptaron participar en el estudio.

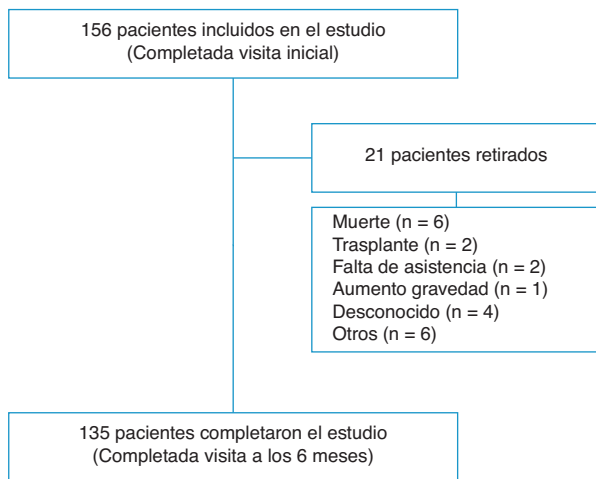
### Evaluaciones

La CVRS se evaluó en el momento inicial y después de 6 meses usando los cuestionarios de salud autoadministrados Short Form 36 (SF-36) y EuroQoL-5D (EQ-5D). Los resultados de la CVRS fueron analizados de acuerdo con la clase funcional (CF), la distancia recorrida en 6 min (DR6M), el tipo de enfermedad, el sexo, la edad ( $< 50$  años,  $\geq 50$  años), el tiempo desde el diagnóstico de HAP, el estado clínico, los pacientes que empeoraron/no empeoraron desde el momento inicial, los pacientes que murieron/recibieron un trasplante (o no) durante los 6 meses del estudio, y los que recibieron distintos tratamientos para la HTP (terapia oral sola frente a terapia no oral) al inicio y tras los 6 meses. Se definió como empeoramiento clínico cualquiera de las siguientes situaciones: a) muerte, trasplante de pulmón u hospitalización debido a un agravamiento de la enfermedad; b) empeoramiento de la CF, y c) cualquier aumento del tratamiento, incluyendo incrementos de las dosis o un cambio de fármaco debido a una impresión clínica de empeoramiento.

Este estudio cumplió todas las consideraciones éticas de la Declaración de Helsinki (1964) y sus enmiendas posteriores. Toda la información registrada se obtuvo siguiendo las directrices clínicas estándar y no se expuso a los pacientes a ninguna experimentación terapéutica ni diagnóstica. El estudio siguió las medidas de seguridad y confidencialidad estándar, cumpliendo exhaustivamente la legislación española relativa a la protección de datos (Ley Orgánica de 15/99). El Comité ético para la investigación médica del Hospital 12 de Octubre (Madrid) aprobó el presente trabajo como comité de referencia.

### Análisis estadístico

Se usó la estadística descriptiva para todas las variables, incluyendo las mediciones de tendencia central y de dispersión para las variables cuantitativas, así como las frecuencias relativa y absoluta para las variables cualitativas, con intervalos de confianza (IC) del 95% en ambos casos. Se estudió el tipo de distribución de las variables cuantitativas, y su ajuste a la distribución de Gauss se evaluó usando el test de Kolmogorov-Smirnov. Para comparar los datos independientes de las variables descriptivas se utilizó la prueba t de Student para las variables cuantitativas; para las cualitativas se usó la prueba de chi-cuadrado o la de Mantel-Haenszel (en el caso de



**Figura 1.** Flujo de pacientes y causas de retirada del estudio.

grupos de análisis con categorías ordenadas). La prueba t de Student se utilizó para las variables cuantitativas en el caso de los análisis con datos pareados (puntuaciones finales frente a las iniciales en las escalas). Para comparar los cambios en las puntuaciones de las escalas entre los datos independientes a partir de los distintos grupos, se realizó un análisis de covarianza (ANCOVA) ajustado para los valores iniciales. Se llevó a cabo un modelo de regresión lineal múltiple para buscar qué factores podrían influir potencialmente en las mediciones de CVRS. Las pruebas eran bilaterales, con un nivel de significación del 5%. Los datos fueron analizados usando el software estadístico SAS® 8.2 (SAS Institute, Cary, Carolina del Norte).

## Resultados

### Flujo de pacientes y demografía inicial

Ciento cincuenta y seis pacientes completaron la evaluación en la visita inicial y 135 (86,5%) completaron la visita de fin de estudio a los 6 meses (fig. 1). Globalmente, el 70,5% eran mujeres, con una media de edad de 52,2 (17,2) años. Las categorías diagnósticas fueron las siguientes: 139 (89,2%) de HAP y 17 (10,8%) de HPTEC. Setenta y seis (48,7%) presentaron HAP idiopática (HAPI); 5 (3,2%), HAP hereditaria; 5 (3,2%), asociada a fármacos o ingestión de tóxicos; 2 (1,2%), enfermedad venooclusiva; 23 (14,7%), asociada a enfermedades del tejido conectivo (ETC); 8 (5,1%), HAP asociada a cardiopatías congénitas; 9 (5,7%), hipertensión portopulmonar; 6 (3,8%), asociada a una infección por el virus de inmunodeficiencia humana, y 17 (10,8%), a HPTEC. El 20% de pacientes fueron diagnosticados en los 12 meses anteriores al inicio del estudio y el 80% fueron diagnosticados con anterioridad. Durante el seguimiento de 6 meses, 8 (5,1%) pacientes murieron o recibieron un trasplante de pulmón. Trece pacientes más no completaron el estudio por diferentes causas, tal como figura en la tabla 1.

La CF de los 152 pacientes visitados inicialmente se distribuyó de la siguiente manera: CF I, 25 (16,4%); CF II, 58 (38,2%); CF III, 64 (42,1%), y CF IV, 5 (3,3%). La clase funcional en el momento inicial para los 21 pacientes que no completaron la visita a los 6 meses fue la siguiente: CF I, 2; CF II, 7; CF III, 9, y CF IV, 2 pacientes. Ocho de estos 21 murieron o recibieron un trasplante durante el periodo de estudio y presentaron la siguiente CF inicial: CF II, 2; CF III, 4, y CF IV, 2 pacientes. La prueba DR6M fue de 404,1 (115,9) m y 426 (112,5) m en el momento inicial y tras 6 meses de seguimiento, respectivamente.

### Resultados de la calidad de vida relacionada con la salud

En el momento inicial, el componente físico (PCS) medio (DE) del cuestionario SF-36, el componente mental (MCS) del SF-36, la escala visual analógica (EVA) del EuroQol 5D (EQ-5D) y la DR6M fueron de 37,9 (9,3), 45,7 (9,1) y 58,9 (20,2). Estas mediciones de la CVRS fueron considerablemente peores que las publicadas para la población normal. No se observaron cambios significativos al comparar los valores iniciales con los de los supervivientes tras 6 meses de seguimiento (fig. 2). El componente físico (SF-36 PCS) también resultó diferente de forma significativa entre las clases funcionales en la visita inicial (fig. 3) y se observaron valores de PCS progresivamente peores con un aumento de la CF (tabla 1). La figura 2 muestra que las diferencias observadas en cuanto a la CF en el SF-36 tuvieron lugar solamente en los dominios físicos, ya que los valores mentales del SF-36 no fueron significativamente diferentes entre los grupos en el momento inicial ( $p = 0,0531$ ; tabla 1). Se observó una asociación significativa ( $p < 0,0001$ ) en la visita inicial entre la percepción de los pacientes sobre su propio estado de salud en ese momento (escala visual analógica del EuroQol-5D [EQ-5D EVA]) y su clase funcional (tabla 1). En el análisis de regresión, cada aumento de una CF representa la pérdida de 4,0 en el componente físico del SF-36 y una pérdida de 9,5 en la escala visual analógica EQ-5D EVA. Además, con este modelo de regresión por pasos, cada aumento de un metro en la prueba de DR6M conlleva un aumento de 0,032 en el componente físico del SF-36.

### Calidad de vida relacionada con la salud estratificada según tipo, sexo y edad

Aunque no hubo diferencias significativas en el momento inicial respecto a la DR6M entre HAPI, hipertensión arterial pulmonar asociada a enfermedad del tejido conectivo (HAP-ETC) y HPTEC, sí se observaron diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,0013$ ) en el componente físico del SF-36 entre los tipos de enfermedad al inicio. Los pacientes con HAP-ETC obtuvieron puntuaciones peores que los pacientes con HAPI o HPTEC (tabla 1). Los pacientes con HAPI y HPTEC mostraron una mejoría modesta en el componente físico del SF-36 entre el momento inicial y los supervivientes en la visita a los 6 meses (+ 1,9,  $p = 0,0149$ ; + 3,6,  $p = 0,0421$ , respectivamente), pero no se dio ningún cambio significativo en los pacientes con HAP-ETC ( $p = 0,7892$ ).

### Calidad de vida relacionada con la salud estratificada por resultados en el seguimiento a 6 meses

Ocho pacientes que murieron (6) o se sometieron a un trasplante de pulmón (2) durante el periodo del estudio presentaron una menor puntuación en el componente físico del SF-36 y del EQ-5D, pero sin diferencias en la DR6M de la visita inicial del estudio, en comparación con el resto de pacientes (tabla 1). La tabla 2 muestra la comparación entre 76 (48,7%) pacientes que empeoraron durante el periodo del estudio y 80 pacientes que no empeoraron. Únicamente se observó una pequeña diferencia en el componente físico inicial entre los grupos.

De los 156 pacientes evaluables iniciales, 119 (76,3%) estaban en tratamiento anticoagulante, 64 (41%) tomaban diuréticos, 39 (25%) usaban oxígeno en casa y 27 (17,3%), digoxina. No se observaron diferencias porcentuales en el uso de estos tratamientos a los 6 meses. Una comparación entre los 117 pacientes que en el momento de ser incluidos en el estudio estaban en tratamiento oral o inhalado frente a los 28 pacientes que recibían tratamiento parenteral mostró que entre estos últimos se encontraba un mayor porcentaje de mujeres, eran más jóvenes y con peores parámetros hemodinámicos. En el grupo de tratamiento parenteral hubo más pacientes que fallecieron o recibieron un trasplante pulmonar

**Tabla 1**  
Puntuaciones SF-36, de la escala visual analógica (EVA) del EQ-5D y la distancia recorrida en 6 min (DR6M) estratificadas según las características iniciales de la población

	SF-36 PCS	SF-36 MCS	EQ-5D EVA (rango 0-100)	DR6M (metros recorridos)
<b>Clase funcional NYHA</b>				
<i>I</i>				
n	25	25	24	19
Media (DE)	46,5(7,9)	48,9(7,6)	71,5(18,3)	528,7(67,5)
<i>II</i>				
n	57	57	51	43
Media (DE)	39,5(8,6)	45,6(9,2)	62,1(20,0)	429,5(77,8)
<i>III</i>				
n	64	64	54	47
Media (DE)	33,7(8,1)	44,5(9,3)	51,7(17,6)	349,9(109,0)
Valor de p	<0,0001	>0,05	<0,0001	<0,0001
<b>Tipo de enfermedad</b>				
<i>HAPI</i>				
n	80	80	71	63
Media (DE)	38,8(8,7)	46,7(7,7)	59,3(21,0)	410,1(119,4)
<i>HAP-ETC</i>				
n	23	23	21	17
Media (DE)	31,3(8,3)	47,5(9,9)	52,6(16,9)	340,7(115,9)
<i>HPTEC</i>				
n	17	17	15	12
Media (DE)	38,8(9,2)	46,6(8,8)	64,8(17,4)	374,8(94,5)
Valor de p	0,0013	>0,05	>0,05	>0,05
<b>Sexo</b>				
<i>Hombre</i>				
n	43	43	39	32
Media (DE)	40,2(9,1)	47,5(7,1)	56,0(21,4)	407,4(116,8)
<i>Mujer</i>				
n	102	102	89	75
Media (DE)	37,3(9,6)	45,6(9,8)	60,1(20,3)	402,9(120,2)
Valor de p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
<b>Edad</b>				
<i>&lt; 50 años</i>				
n	66	66	59	49
Media (DE)	41,6(7,8)	47,3(7,9)	64,4(17,9)	467,9(82,2)
<i>≥ 50 años</i>				
n	88	88	77	66
Media (DE)	35,3(9,5)	44,6(9,8)	54,9(21,0)	356,3(115,8)
Valor de p	<0,0001	>0,05	0,0057	<0,0001
<b>Tiempo desde el diagnóstico inicial</b>				
<i>&lt; 1 año</i>				
n	37	37	33	30
Media (DE)	35,6(9,7)	44,0(9,1)	52,1(17,8)	376,0(140,4)
<i>1-3 años</i>				
n	47	46	40	33
Media (DE)	37,1(9,9)	45,0(10,3)	60,6(20,4)	394,9(93,9)
<i>4-6 años</i>				
n	30	30	28	25
Media (DE)	38,8(8,5)	46,0(9,1)	63,6(21,7)	408,7(99,4)
<i>≥ 7 años</i>				
n	23	23	20	16
Media (DE)	43,1(8,1)	50,0(6,9)	65,0(16,8)	484,2(85,2)
Valor de p	0,0028	0,0183	0,0112	0,0036
<b>Empeoramiento/sin empeoramiento durante los primeros 6 meses desde el inicio</b>				
<i>Empeoramiento<sup>a</sup></i>				
n	76	76	67	58
Media (DE)	37,0(8,4)	45,4(8,5)	58,2(17,1)	401,1(107,1)
<i>Sin empeoramiento</i>				
n	79	79	70	58
Media (DE)	38,8(10,2)	46,0(9,7)	59,4(22,9)	407,2(125,1)
Valor de p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
<b>Muerte/trasplante durante los primeros 6 meses desde el inicio</b>				
<i>Muerte/trasplante</i>				
n	8	8	7	7
Media (DE)	31,4(7,3)	46,2(4,6)	43,9(14,2)	350,6(120,8)
<i>Sin muerte/trasplante</i>				
n	147	147	130	109
Media (DE)	38,3(9,3)	45,7(9,3)	59,7(20,2)	407,6(115,4)
Valor de p	0,0424	>0,05	0,0436	>0,05

Tabla 1 (Continuación)

	SF-36 PCS	SF-36 MCS	EQ-5D EVA (rango 0-100)	DR6M (metros recorridos)
<b>Terapia de la hipertensión pulmonar en la línea de base</b>				
<i>Terapia oral<sup>b</sup></i>				
n	94	94	81	71
Media (DE)	38,0 (10,0)	45,6 (9,0)	57,5 (21,2)	391,9 (132,2)
<i>Terapia no oral<sup>c</sup></i>				
n	51	51	47	37
Media (DE)	36,9 (7,5)	46,5 (8,9)	59,4 (17,7)	415,0 (82,1)
Valor de p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

HAP-ETC: HAP asociada con una enfermedad del tejido conectivo; HAPI: hipertensión arterial pulmonar idiopática; HPTEC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.  
<sup>a</sup> Se consideró que el paciente mostraba empeoramiento si se observaba algo de lo siguiente: retirada del estudio debido a la muerte, a un trasplante o a un ingreso por agravamiento de la enfermedad; aumento de la clase funcional; aumento del tratamiento con incremento de dosis o añadir nuevo fármaco.

<sup>b</sup> Antagonista del receptor de la endotelina y/o inhibidor de la fosfodiesterasa 5.

<sup>c</sup> Tratamiento con prostaglandinas con o sin terapia oral.

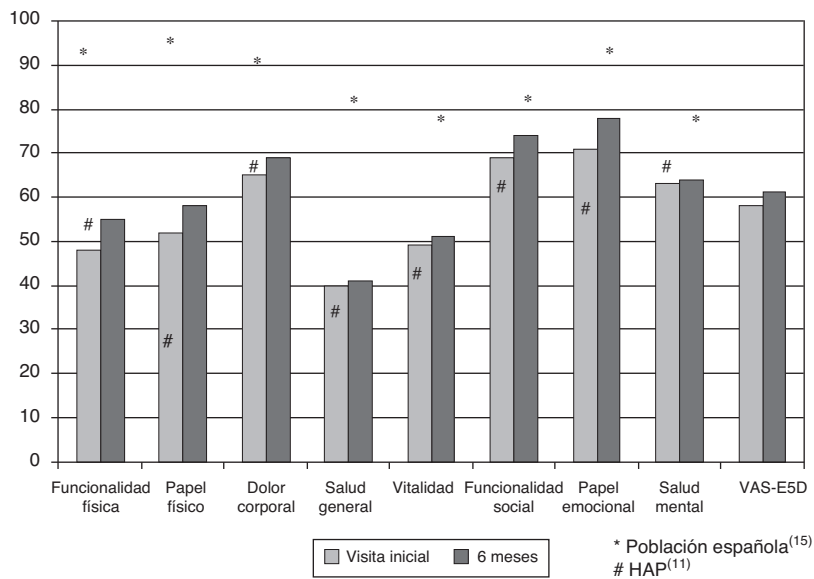


Figura 2. Resultados de los cuestionarios SF-36 y EQ-5D en 156 pacientes en la visita inicial y a los 6 meses. Comparación con la población española normal y otra población de HAP.

\* Población española<sup>15</sup>.  
 # HAP<sup>11</sup>.

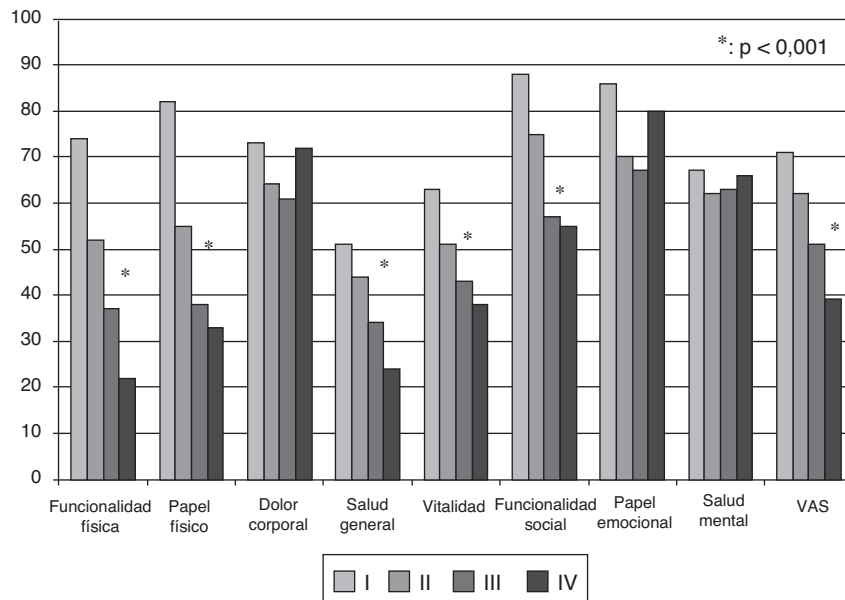


Figura 3. Resultados de los cuestionarios SF-36 y EQ-5D EVA para 156 pacientes en la visita inicial del estudio estratificados según la clase funcional.

**Tabla 2**  
Comparación entre los pacientes que empeoraron y los que no empeoraron durante el seguimiento

	Empeoraron (n = 76)	No empeoraron (n = 80)	Valor de p
Retirada del estudio	9 (11,8%)	12 (15%)	p = ,056
CF (%): I, II, III, IV inicial	9/25/38/2	16/33/26/3	p = ,014
CF (%): I, II, III, IV tras 6 meses de seguimiento	7/32/25/6	21/31/17/3	p = ,023
PAPm (mmHg)	50,7 (16,8)	53,6 (19,1)	p = ,051
PAPm (DE) mmHg	15,1 (21,7)	12,1 (14,3)	p = ,035
RVP (DE) din/seg/cm <sup>-5</sup>	1.001 (661)	1.048 (898)	p = ,074
PCS inicial (DE)	37 (8,4)	38,8 (10,2)	p = ,028
PCS tras seguimiento 6 meses (DE)	38,2 (7,9)	41,7 (10,2)	p = ,048
MCS inicial (DE)	45,4 (8,5)	46 (9,7)	p = ,032
MCS tras seguimiento 6 meses (DE)	46,5 (10,1)	47,7 (8,6)	p = ,084
EQ-5D EVA inicial	0,63 (0,19)	0,67 (0,23)	p = ,019
EQ-5D EVA tras seguimiento 6 meses	0,68 (0,20)	0,75 (0,21)	p = ,011

durante los meses del estudio. Sin embargo, la comparación entre estos grupos de la CVRS en el momento inicial y a los 6 meses de seguimiento no presentó diferencias.

## Discusión

En este estudio prospectivo hemos tratado de describir la evolución de la CVRS en una cohorte nacional española de pacientes con HAP o HPTEC. Se escogieron como instrumento de medida 2 cuestionarios genéricos, el SF-36 y el EQ-5D, fundamentalmente porque han sido los más utilizados en los ensayos clínicos en HAP y también por la falta de disponibilidad de cuestionarios específicos de estas enfermedades desarrollados en castellano. Entre las ventajas de esta elección está que nos permite comparar con la población normal o con otras patologías graves. El primer resultado importante fue que la CVRS en la HAP y la HPTEC fue peor que en la población española normal<sup>15</sup> y no cambió en los supervivientes a los 6 meses de seguimiento. Un estudio australiano de una cohorte nacional de pacientes con HAP mostró también un deterioro en la CVRS, aunque en ese caso la población de pacientes incluida fue la que inició un tratamiento concreto<sup>16</sup>. Todos los pacientes con HAP incluidos estaban con tratamiento específico y, por ello, nuestro estudio sugiere que el impacto de los nuevos tratamientos para la HAP en la CVRS no es progresivo pero posiblemente es mantenido en el tiempo. Esta idea ya ha sido explorada previamente. Así, en un estudio de 177 pacientes de HAP<sup>17</sup>, la CVRS mejoró de forma modesta tras la terapia con bosentán, y esta mejora se mantuvo estable durante 3 meses. Este resultado contrasta con los resultados de CVRS en ensayos clínicos con fármacos específicos para HAP. De un total de 26 ensayos clínicos publicados, 12 incluyeron la CVRS como criterio de valoración secundario<sup>6,18,19</sup>. De estos últimos, algunos midieron la CVRS utilizando un cuestionario específico para una enfermedad cardiovascular y solo unos pocos lo hicieron utilizando un cuestionario genérico. Las mediciones de la CVRS no variaron en 1/3 de estos estudios, aunque mejoraron moderadamente en el resto<sup>6,10,20</sup>. Por lo tanto, la ausencia de variación significativa de la CVRS a lo largo de los 6 meses del estudio estaría en consonancia con la información previa. La mejor comparación posible de nuestros resultados la podemos hacer con el estudio SUPER<sup>10</sup>, donde se utilizaron los mismos cuestionarios en 278 pacientes y el SF-36 mostró resultados muy similares a los nuestros y alejados de la población española normal<sup>15</sup>.

Respecto a la CVRS en la HPTEC, ha sido evaluada en muy pocos estudios<sup>13,14</sup>, y ninguno de ellos con categoría de ensayo clínico. Un estudio japonés comparó 43 pacientes tratados médicamente con 40 pacientes tratados quirúrgicamente<sup>14</sup>. Las puntuaciones del SF-36 en el grupo tratado médicamente fueron muy parecidas a los resultados obtenidos en el presente estudio. Además, nuestros resultados apoyan la idea de que los pacientes con HPTEC atendidos por médicos dedicados a esta patología en España

presentan una CVRS similar a la de los pacientes con HAP idiopática. Cuando analizamos las diferencias potenciales en el momento inicial entre los pacientes que empeoraron en el seguimiento con los pacientes que no empeoraron, no encontramos diferencias en los datos iniciales, incluyendo la CVRS. Este resultado pone de manifiesto las dificultades a la hora de establecer el pronóstico en los pacientes HAP o HPTEC. En este sentido, la información de la CVRS tiene una particular relevancia para ayudar a predecir qué pacientes morirán o precisarán un trasplante de pulmón en las próximas semanas o meses. En este estudio, este grupo de pacientes se presentó con una CVRS inicial peor que el resto de pacientes pero sin diferencias en la DR6M ni en la CF. Esta información es relevante e invita a profundizar en el diseño de nuevos estudios, ya que el valor de la CVRS como potencial predictor del pronóstico en la HAP y la HPTEC no está bien establecido en la literatura. Las diferencias en la CVRS observadas entre los pacientes que se mueren o necesitan un trasplante pulmonar y el resto no distan demasiado de la diferencia mínima relevante definida como el cambio más pequeño en la puntuación de la CVRS que se considera significativo para el paciente. El estudio más importante que intenta definir esta diferencia mínima relevante se realizó en la cohorte del estudio SUPER<sup>21</sup>. Los autores encontraron que la diferencia mínima importante para la escala de funcionalidad física del SF-36, rol de la funcionalidad social, de vitalidad y la DR6M fue de 13, 25, 21 y 15 puntos, y de 41 m, respectivamente. Aunque el estudio cuenta con numerosas limitaciones reconocidas por los autores, incluyendo el hecho de que sea un análisis post-hoc en un estudio sin poder estadístico para este objetivo, es un primer punto de referencia para establecer diferencias mínimas relevantes de la CVRS en esta patología.

Se han asociado diversos condicionantes clínicos con el grado de afectación de la CVRS en estos pacientes, incluyendo el diagnóstico y la capacidad de ejercicio. Encontramos que los pacientes con HAP asociada a una ETC, sobre todo esclerodermia, experimentaron una CVRS peor que los pacientes con otras formas de enfermedad (tabla 2). A pesar de todas las medidas terapéuticas disponibles, estos pacientes no obtuvieron el mismo nivel de beneficios que los demás, y este hecho es coherente con el resto de estudios<sup>22-24</sup>. En nuestra cohorte, el componente físico del SF-36 y la puntuación de la escala visual análoga del EQ-5D se correlacionaron con la DR6M y las puntuaciones empeoraron a medida que la capacidad de ejercicio se iba reduciendo. Este resultado es coherente con los datos previamente publicados<sup>22,25</sup> y apoya la idea de lo importantes que son estos parámetros clínicos en la práctica. Recientemente se ha observado una aceptable correlación entre los cambios en la DR6M y el componente físico del SF-36, lo cual ha servido como base para establecer en 33 m la mínima diferencia clínicamente relevante en la DR6M<sup>26</sup>. Los pacientes diagnosticados en el año antes de la inclusión en el estudio presentaron una CVRS y una DR6M peores que los pacientes que fueron diagnosticados con anterioridad.

Esto no se había estudiado previamente en la literatura, pero permite realizar especulaciones sobre las diferencias en la supervivencia entre los pacientes incidentes y los prevalentes. También formulamos la hipótesis que los pacientes con tratamiento parenteral complejo tendrían una CVRS peor que los que estaban con un tratamiento más simple. Sin embargo, no encontramos diferencias en la CVRS entre pacientes que estaban recibiendo tratamiento médico oral-inhalado u otro más invasivo. Este resultado, aunque sorprendente, es coherente con los estudios publicados<sup>12,23</sup>. Finalmente, es materia de especulación si esto refleja las diferencias en los factores que determinaron la elección de la terapia o si estos tratamientos diferentes tienen el mismo impacto sobre la CVRS.

El presente estudio cuenta con la limitación del seguimiento corto, de las pérdidas en el seguimiento y del uso únicamente de instrumentos genéricos para medir la CVRS. Además, debemos tener presente que el reclutamiento diseñado puede representar una limitación en la validez externa del estudio y, en teoría, no ser una buena representación de la población española de pacientes. Por último, en los futuros diseños será importante incluir cuestionarios específicos y un seguimiento más prolongado para poder conocer los pequeños cambios en la CVRS y su valor para tomar decisiones en estos pacientes.

En conclusión, nuestro estudio evalúa la CVRS sistemáticamente y su valor en un seguimiento a corto plazo en una cohorte nacional de pacientes con HAP y HPTC. Confirmamos que existe una afectación grave a la CVRS en esos pacientes que varía poco en un plazo de 6 meses. El resultado más relevante fue el hecho de que la CVRS medida usando instrumentos genéricos resulta peor en los pacientes que están al borde de la muerte. Será necesario realizar esfuerzos futuros y estudios prospectivos que incluyan, además de instrumentos genéricos, cuestionarios específicos para establecer definitivamente el valor de la CVRS como potencial predictor de los resultados en la HAP y la HPTC.

### Contribuciones de los autores

AR ha realizado contribuciones sustanciales a la concepción, el diseño, la recolección de los datos, el análisis de los datos y su interpretación, y la redacción del manuscrito; JAB ha realizado contribuciones a la recolección de datos, la interpretación de los datos y ha proporcionado una revisión crítica del manuscrito; JSR ha realizado contribuciones a la recolección de datos, la interpretación de datos y ha proporcionado una revisión crítica del manuscrito; RM ha realizado contribuciones al diseño, la recolección de datos, el soporte técnico y logístico, la interpretación de datos y ha proporcionado una revisión crítica del manuscrito; PE ha realizado contribuciones sustanciales a la concepción, el diseño, la recolección de datos, el análisis de los datos y su interpretación, y ha proporcionado una revisión crítica del manuscrito.

### Conflicto de intereses

Este estudio está patrocinado por Pfizer. La Sra. Rocío Muñoz actualmente trabaja en Laboratorios Pfizer, empresa que ha patrocinado este estudio. El resto de autores no tienen ningún conflicto de interés y han velado por asegurar la imparcialidad del artículo.

### Agradecimientos

Los autores desean mostrar su agradecimiento a Xavier Masramon y Luz Samaniego por su contribución como estadísticos, a Josep Román por su contribución en la corrección crítica del manuscrito y a Silvia Martínez por su contribución en la revisión y el envío del artículo a la revista.

### Anexo 1. Centros participantes (en orden alfabético)

Hospital 12 de Octubre (Madrid), Hospital Arnau de Vilanova (Valencia), Hospital Clínic (Barcelona), Hospital de Cruces (Barakaldo, Bizkaia), Hospital de Galdakao (Galdakao, Bizkaia), Hospital de León (León), Hospital del Bierzo (Ponferrada, León), Hospital Dr. Negrín (Las Palmas de Gran Canaria), Hospital General Universitario de Alicante (Alicante), Hospital General Yagüe (Burgos), Hospital La Fe (Valencia), Hospital Marqués de Valdecilla (Santander), Hospital Miguel Servet (Zaragoza), Hospital Puerta de Hierro (Majadahonda, Madrid), Hospital Ramón y Cajal (Madrid), Hospital Reina Sofía (Córdoba), Hospital San Jorge (Huesca), Hospital Torrecárdenas (Almería), Hospital Universitario Dr. Peset (Valencia), Hospital Universitario Insular (Las Palmas de Gran Canaria), Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla), Hospital Vall d'Hebrón (Barcelona).

### Bibliografía

- Gaine SP, Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *Lancet*. 1998;352:719-25.
- 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;115:343-9.
- Macchia A, Marchioli R, Tognoni G, Scarano M, Marfisi R, Tavazzi L, et al. Systematic review of trials using vasodilators in pulmonary arterial hypertension: why a new approach is needed. *Am Heart J*. 2010;159:245-57.
- Galiè N, Manes A, Negro L, Palazzini M, Bacchi-Reggiani ML, Branzi A. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2009;30:394-403.
- Wilson IB, Cleary PD. Linking clinical variables with health-related quality of life. A conceptual model of patient outcomes. *JAMA*. 1995;273:59-65.
- Chen H, Taichman DB, Doyle RL. Health-related quality of life and patient-reported outcomes in pulmonary arterial hypertension. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5:623-30.
- Hoepfer MM, Oudiz RJ, Peacock A, Tapson VF, Haworth SG, Frost AE, et al. End points and clinical trial designs in pulmonary arterial hypertension: clinical and regulatory perspectives. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43 12 Suppl S:48S-55S.
- Condliffe R, Kiely DG, Gibbs JS, Corris PA, Peacock AJ, Jenkins DP, et al. Improved outcomes in medically and surgically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:1122-7.
- Chen YF, Jowett S, Barton P, Malottki K, Hyde C, Gibbs JS, et al. Clinical and cost-effectiveness of epoprostenol, iloprost, bosentan, sitaxentan and sildenafil for pulmonary arterial hypertension within their licensed indications: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2009;13:1-320.
- Pepke-Zaba J, Gilbert C, Collings L, Brown MC. Sildenafil improves health-related quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2008;133:183-9.
- McKenna SP, Doughty N, Meads DM, Doward LC, Pepke-Zaba J. The Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPOR): a measure of health-related quality of life and quality of life for patients with pulmonary hypertension. *Qual Life Res*. 2006;15:103-15.
- Shafazand S, Goldstein MK, Doyle RL, Hlatky MA, Gould MK. Health-related quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2004;126:1452-9.
- Cenedese E, Speich R, Dorschner L, Ulrich S, Maggiorini M, Jenni R, et al. Measurement of quality of life in pulmonary hypertension and its significance. *Eur Respir J*. 2006;28:808-15.
- Yoshimi S, Tanabe N, Masuda M, Sakao S, Uruma T, Shimizu H, et al. Survival and quality of life for patients with peripheral type chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J*. 2008;72:958-65.
- Alonso J, Regidor E, Barrio G, Prieto L, Rodríguez C, de la Fuente L. Population reference values of the Spanish version of the Health Questionnaire SF-36. *Med Clin (Barc)*. 1998;111:410-6.
- Keogh AM, McNeil KD, Wlodarczyk J, Gabbay E, Williams TJ. Quality of life in pulmonary arterial hypertension: improvement and maintenance with bosentan. *J Heart Lung Transplant*. 2007;26:181-7.
- Simonneau G, Rubin LJ, Galiè N, Barst RJ, Fleming TR, Frost AE, et al. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2008;149:521-30.
- Galiè N, Rubin L, Hoepfer M, Jansa P, Al-Hiti H, Meyer G, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371:2093-100.
- Galiè N, Brundage BH, Ghofrani HA, Oudiz RJ, Simonneau G, Safdar Z, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2009;119:2894-903.
- Gilbert C, Brown MC, Cappelleri JC, Carlsson M, McKenna SP. Estimating a minimally important difference in pulmonary arterial hypertension following treatment with sildenafil. *Chest*. 2009;135:137-42.

21. Taichman DB, Shin J, Hud L, Archer-Chicko C, Kaplan S, Sager JS, et al. Health-related quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension. *Respir Res.* 2005;6:92.
22. Zlupko M, Harhay MO, Gallop R, Shin J, Archer-Chicko C, Patel R, et al. Evaluation of disease-specific health-related quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension. *Respir Med.* 2008;102:1431–8.
23. Denton CP, Pope JE, Peter HH, Gabrielli A, Boonstra A, van den Hoogen FH, et al. Long-term effects of bosentan on quality of life, survival, safety and tolerability in pulmonary arterial hypertension related to connective tissue diseases. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:1222–8.
24. Strange G, Keogh AM, Williams TJ, Wlodarczyk J, McNeil KD, Gabbay E. Bosentan therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: the relationship between improvements in 6 minute walk distance and quality of life. *Respirology.* 2008;13:674–82.
25. Humbert M, Sitbon O, Yaïci A, Montani D, O'Callaghan DS, Jaïs X, et al. Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2010;36:549–55.
26. 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;186:428–33.