

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI

ȘCOALA DOCTORALĂ

MEDICINĂ

**FACTORI PREDICTIVI AI COMPONENTEI PRECAPILARE LA
PACIENȚII CU HIPERTENSIUNE PULMONARĂ POST-CAPILARĂ**

REZUMAT TEZĂ DE DOCTORAT

Conducător științific:

PROF. UNIV. DR. MIRON ALEXANDRU BOGDAN

Îndrumător științific:

PROF. UNIV. DR. DAVID MONTANI

Student-doctorand :

MARIANA PREDA

ANUL 2020

CUPRINS :

Lista cu lucrările științifice publicate.....	5
Lista cu abrevieri.....	7
Introducere.....	10
I. PARTEA I- PARTEA GENERALĂ.....	12
1.Hipertensiunea pulmonară.....	12
1.1. Definiția și epidemiologia.....	12
1.2. Clasificarea hipertensiunii pulmonare.....	12
1.3. Diagnosticul.....	16
1.4. Fiziopatologia.....	21
2. Tratamentul hipertensiunii pulmonare.....	23
2.1. Tratamentul medical și măsuri generale.....	23
2.2. Tratamentul chirurgical.....	25
2.3. Transplantul pulmonar.....	25
3. DLCO și hipertensiunea pulmonară.....	27
II. CONTRIBUȚII PERSONALE.....	37
1. Premize și scopul tezei.....	37
2. Metodologia cercetării.....	41
3. Rezultate și discuții	47
4. Concluzii și contribuții personale.....	75
5. Cazuri clinice.....	79
Bibliografie.....	86
Anexe.....	100

Partea generală:

1.Hipertensiunea pulmonară

1.1 Definiție și epidemiologie:

În mod normal, PAPm de repaus este de 14 ± 3 mmHg, cu o limită superioară a normalului de 20 mmHg. Până în 2018, definiția hipertensiunii pulmonare implică o PAPm superioară sau egală de 25 mmHg.

Recent, în urma congresului mondial de hipertensiune pulmonară de la Nice 2018 s-a stabilit o nouă definiție a hipertensiunii arteriale pulmonare (pre-capilare), ca o creștere a presiunii arteriale pulmonare superioară de 20 mmHg și presiunea de capilar arterial pulmonar blocat inferioară de 15 mmHg, determinare realizată prin cateterism cardiac drept. (*World Symposium on PH, Nice, Franța, 2018*)

Epidemiologia HTPA a fost descrisă în cadrul a câtorva registre. Cea mai redusă estimare, legată de prevalența HTPA și HTP idiopatică este aceea de 15 cazuri, respectiv 5.9 cazuri la 1 milion de adulți. Cea mai mică incidență anuală a HTPA este de 2.4 cazuri la 1 milion de adulți. În Europa, prevalența și incidența anuală este de 15-60 subiecți la 1 milion, respectiv 5-10 cazuri la 1 milion. În registre, aproape jumătate din formele de HTPA sunt idiopatice, ereditare sau iatrogene (indusă de medicamente). (*Humbert 2006*), (*Peacock 2013*), (*McGoon, 2013*)

1.2 Clasificarea hipertensiunii pulmonare

Hipertensiunea pulmonară de repaus se clasifică astfel în:

- HTP precapilară:
 - $PAPm > 20$ mmHg
 - $PCB \leq 15$ mmHg

- $RVP \geq 3 \text{ WU}$
- HTP post-capilară izolată :
 - $PAPm > 20 \text{ mmHg}$
 - $PCB > 15 \text{ mmHg}$
 - $PVR < 3 \text{ WU}$
- HTP combinată, pre- și post-capilară:
 - $PAPm > 20 \text{ mmHg}$
 - $PCB > 15 \text{ mmHg}$
 - $RVP \geq 3 \text{ WU}$. (*Simonneau, 2019*)

O alte **clasificare hemodinamică** împarte hipertensiunea pulmonară în:

- HTP precapilară: $PAP \geq 25 \text{ mmHg}$, $PCB \leq 15 \text{ mmHg}$
- HTP post-capilară: $PAPm \geq 25 \text{ mmHg}$, $PCB > 15 \text{ mmHg}$. În HTP post-capilară izolată: $GPD < 7 \text{ mmHg}$ și/sau $RVP \leq 3 \text{ WU}$
- HTP combinată pre-capilară și post-capilară: $GPD < 7 \text{ mmHg}$, $RVP > 3 \text{ WU}$

GPD = gradientul de presiune diastolic (PAP diastolică- PCB medie); $PAPm$ = presiunea arterială pulmonară medie; PCB = presiunea pulmonară blocată; HTP = hipertensiunea pulmonară; RVP = rezistența vasculară pulmonară; WU = unități Wood. (*Simonneau, 2019*), (*Galie, 2016*).

Screeningul:

Hipertensiunea arterială pulmonară (HTPA) este o maladie rară, dar cu un impact real în calitatea vieții pacientului și a prognosticului său. Screeningul și diagnosticul acestei patologii sunt foarte importante, pentru instaurarea terapiei adecvate.

Diagnosticul tardiv și lipsa unui tratament corespunzător, pot avea ca urmare un prognostic nefavorabil și o mortalitate crescută.

1.3 Diagnosticul

Examenul clinic: Examinarea clinică rămâne un aspect fundamental al evaluării pacienților cu suspiciune de HTPA. Simptomele evocatoare de hipertensiune pulmonară sunt : dispneea, fatigabilitatea, tusea seacă, sincopa. Acestea apar de obicei la efort. În cazurile grave de HTPA, simptomatologia devine prezentă și în repaus.

Markeri biologici: Peptidul natriuretic cerebral (BNP) și fragmentul N-terminal al pro-peptidului natriuretic cerebral (NT ProBNP) sunt cei doi markeri biologici folosiți în centrele de HTP în practica și studiile clinice. Valorile BNP/NT-proBNP corespund gradului de disfuncție miocardică și oferă informații cu rol prognostic în momentul diagnosticului și pentru supravegherea evoluției.

Electrocardiograma:

Anormaliile ECG în HTPA includ unda P pulmonară, devierea axială dreaptă, hipertrofia ventriculului drept, blocul de ramură dreaptă . Aritmiile supraventriculare se pot întâlni în formele avansate, în special flutterul atrial și fibrilația atrială. (2015 ESC/ERS)

Imagistica în depistarea HTPA:

În HTPA, radiografia toracică poate evidenția: dilatarea arterei pulmonare, cardiomegalie, revărsate pleurale.

Rolul computerul tomograf în suspiciunea de HTP la pacienții simptomatici sau la cei evaluați pentru alte patologii: dilatării diametrului arterei pulmonare, dilatarea cavităților cardiace drepte, prezența trombilor din artera pulmonară identificării adenopatiilor mediastinale, evaluarea parenchimului pulmonar.(Chaouat, 2005)

Ecografia cardiacă:

Ecocardiografia rămâne un mijloc non invaziv și accesibil în screeningul hipertensiunii pulmonare, fiind realizată în cazul suspiciunii de hipertensiune pulmonară și în reevaluarea pacienților. (Badesch, 2019)

Cateterismul cardiac drept

Realizarea cateterismului cardiac drept este obligatorie pentru confirmarea diagnosticului și inițierea unui tratament specific. În centrele cu experiență, procedurile au o rată scăzută de morbiditate (1,1%) și de mortalitate (0,55%). (*Hoeper, 2006*)

Cateterismul cardiac drept este examenul de certitudine în diagnosticul HTPA, permitând identificarea tipului de hipertensiune pulmonară și estimarea severității acesteia. Diagnosticul de HTPA de repaus este confirmat în prezența unei PAPm ≥ 20 mmHg, PCP ≤ 15 mmHg și PVR > 3 uw.

I.3. DLCO și hipertensiunea pulmonară

Testele funcționale pulmonare și gazele arteriale

Testele funcționale pulmonare și evaluarea gazelor arteriale au rolul de a identifica substratul unei boli ce afectează calea respiratorie sau parenchimul pulmonar.

Pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară (HTPA) înregistrează o reducere ușoară spre moderată a volumelor pulmonare, legate de severitatea bolii (*Trip P, 2013*), (*Sun, 2003*), (*2015 ESC/ERS*).

Deși capacitatea de difuziune poate fi normală în hipertensiunea pulmonară, majoritatea pacienților înregistrează o scădere a capacității de difuziune pulmonară pentru monoxidul de carbon (DLCO). DLCO anormal de redusă, definită ca <45% din valoarea estimată, este asociată cu un prognostic nefavorabil. (*Trip P, 2013*), (*Sun, 2003*), (*2015 ESC/ERS*).

Diagnosticul diferențial al unui DLCO scăzut în HTPA include BVOP, HTPA asociată sclerodermiei și bolilor parenchimului pulmonar. Deși obstrucția căilor aeriene este neobișnuită, se poate decela obstrucția căilor aeriene în periferie. Din cauza hiperventilației alveolare în repaus, presiunea arterială a oxigenului (PaO₂) se menține la valori normale sau este discret scăzută, iar presiunea dioxidului de carbon (PaCO₂) este scăzută. (*Hoeper, 2007*), (*2015 ESC/ERS*)

BPOC reprezintă o cauză de hipertensiune pulmonară hipoxică și se definește prin obstrucția ireversibilă la nivelul căilor aeriene, alături de creșterea volumului rezidual și de reducerea DLCO. (*Pellegrino, 2005*), (*2015 ESC/ERS*)

Analiza gazelor arteriale la pacienții cu BPOC indică valori scăzute ale PaO₂, pe lângă o valoare normală sau crescută a PaCO₂. (*Holverda, 2008*), (*2015 ESC/ERS*), (*Rose, 2019*)

O scădere a volumelor pulmonare, împreună cu scăderea capacității de difuziune a monoxidului decarbon, poate indica o boală interstițială. (*Pellegrino, 2005*), (*2015 ESC/ERS*)

Valorile normale ale DLco sunt cuprinse între 80-120% din valorile prezise pe baza vârstei, înălțimii, sexului și rasei.

Scăderea Dlco se clasifică în:

- ușoară când $> 60\%$ din valoarea prezisă.
- moderată când reprezintă 40 - 60% din valoarea prezisă.
- severă când $< 40\%$ din valoarea prezisă.

Scăderea DLCO poate fi întâlnită în următoarele situații:

- Boli interstițiale pulmonare: micșorarea suprafeței membranei de difuziune, respectiv a volumului de sânge din circulația pulmonară, date de fibroza unităților funcționale;
- Emfizem: diminuarea suprafeței membranei alveolare prin distrucția pereților alveolari;
- Boli vasculare pulmonare (hipertensiunea pulmonară, embolia pulmonară, etc.) prin reducerea volumului patului vascular. (*Bogdan, 2008*), (*Curs de Pneumologie, Timișoara, 2019*)

În această lucrare vom aborda importanța DLCO în hipertensiunea pulmonară.

Numeroase surse au pus în evidență legătura dintre DLCO și apariția sau prognosticul HTPA. (*Cottin, 2006*), (*Romano, 1993*)

A fost studiată DLCO la pacienții cu HTPA în cadrul sclerozei sistemice.

S-a dovedit că HTPA este o complicație mult mai frecventă la pacienții cu scleroză sistemică cu afectare cutanată limitată cu anticorpi anticentromeri (prezența sindromului CREST: calcificări subcutanate, sindrom Raynaud, dischinezie esofagiană, sclerodactilie, teleangiectazii), comparativ cu scleroza sistemică cu afectare cutanată difuză (care asociază prezența anticorpilor anti-topoizomeraza-1). (*Scorza, 2002*), (*Cottin, 2005*), (*Puzenat, 2009*)

Într-un studiu prospectiv realizat pe 599 de pacienți care prezentau scleroză sistemică, s-a diagnosticat prin cateterism cardiac drept, hipertensiunea pulmonară într-un procent de 7.8%. (*Hachulla, 2005*), (*Cottin, 2005*)

Diminuarea DLCO-ului (<60%) reprezintă un element predictiv al dezvoltării HTAP-ului și poate precede cu mai mulți ani apariția acesteia. Această complicație tardivă ar apărea în medie după 7-9 ani de evoluție a colagenozelor. (*Hachulla, 2005*), (*Cottin, 2005*), (*Steen, 2003*), (*Montani, 2006*).

În alt studiu prospectiv pe durata a 4 ani, într-un singur centru cu 794 pacienți cu scleroză sistemică (CCD realizat când PAPs>35 mmHg, DLCO>50% din valoarea teoretică, diminuarea valorii dlco-ului cu 20% într-un an, în absența fibrozei pulmonare, cu dispnee inexplicată), a pus în evidență prezența HTPA prin intermediul CCD la 12% din pacienți. (*Mukerjee, 2003*), (*Cottin, 2005*)

În alt studiu retrospectiv pe o populație de 408 pacienți cu HTPA, DLCO cu valoare inferioară de 43% a fost asociată cu o creștere de 2.4 ori a riscului de deces. DLCO scăzută pare a fi un factor de prognostic negativ și în alte loturi mari de pacienți din registre naționale de HTPA. (*Chandra, 2010*), (*Szturmowicz, 2016*)

Unele studii au raportat DLCO ca fiind un marker de prognostic al pacienților cu hipertensiune pulmonară. În HTPA idiopatică, DLCO este de obicei normală sau ușor scăzută, dar pacienții cu DLCO sub 45% din valoarea teoretică, prezintă în mod particular o mortalitate crescută. (*Chandra, 2010*)

În 2015, a fost studiată valoarea DLCO pe o populație de pacienți cu HTPA. Rezultatele au arătat că $\frac{3}{4}$ din pacienții cu HTPA au prezentat o DLCO anormală, fiind <80% din valoarea prezisă, cu o valoare medie de 59-71%. (*Sun, 2003*), (*D'Alonzo, 1984*), (*Jing, 2009*), (*Meyer, 2002*), (*D'Alonzo, 1987*), (*Low, 2015*)

După ce au fost realizate ajustările în funcție de tabac, dlco a rămas anormală, sugerând o adevărată anomalie în HTPA. (*Sun, 2003*), (*Low, 2015*)

Mai multe analize sugerează că atât capacitatea de difuziune a membranei pulmonare cât și volumul sanguin capilar pulmonar, care participă la schimburile gazoase, sunt reduse în HTPA. (*Steenhuis, 2000*), (*Farha, 2013*), (*Low, 2015*)

DLCO-ul ar putea astfel fi util în identificarea pacienților cu HTP care se deteriorează în ciuda volumelor pulmoare stabile, și HTP ar trebui suspectată în bolile

pulmonare cronice în situațiile în care DLCO este scăzut în mod disproporționat față de celelalte valori ale funcției pulmonare. (Low, 2015),(Kasper, 2012)

În studiul Hoeper 2016, au fost analizați 108 pacienți cu HTP-Ipc, dintre care o DLCO<45% din valoarea teoretică a fost întâlnită la aproape jumătate de pacienți, predominant la pacienții de sex masculin și fumători. Dintre aceștia, toți aveau spirometria cu debite și volume pulmonare normale și un aspect al CT toracic normal la nivel de parenchim pulmonar. Nu s-a găsit nici o asociere între valoarea DLCO-ului și severitatea hipertensiunii pulmonare, dar o DLCO scăzută a fost un factor puternic asociat cu riscul de deces. Mortalitatea la 3 ani la pacienții cu un DLCO<45% a fost aproape de 3 ori mai mare decât la cei din grupul cu DLCO≥45%, deși cele două grupuri aveau rezultate hemodinamice inițiale aproape identice. Aceste date susțin teoria unei vasculopatii ale vaselor mici pulmonare, care afectează capilarele pulmonare și venulele post-capilare, secundară tabagismului (Trip, 2013), (Hoeper, 2016)

Scăderea DLCO la pacienții cu HTPA precapilară a fost asociată cu un volum alveolo-capilar diminuat. (Borland, 1996)

La cei cu HTP-Ipc, edemul interstițial cronic, care alterează membrana de difuziune ar putea explica scăderea DLCO-ului. (Puri, 1995),(Guazzi, 2008),(Agostoni,2006)

Minim 50% dintre pacienții urmăriți cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție prezervată, au dezvoltat HTP-Ipc sau HTP-Cpc. (Lam, 2009),(Bursi, 2012),(Kjaergaard, 2007),(Vachieri, 2013),(Fang, 2012),(Hoeper, 2016)

Apariția HTP la această categorie de pacienți, a fost asociată cu o creștere a mortalității. (Lam, 2009), (Bursi, 2012), (Hoeper, 2016).

Într-un acest studiu s-a urmărit identificarea factorilor predictivi de mortalitate la acești pacienți, un DLCO< 30% din valoarea teoretică a fost asociat cu o creștere a mortalității, în timp ce o DLCO ≥ 65% din valoarea teoretică a fost asociată cu o creștere a supraviețuirii. (Hoeper 2016), (Agarwal, 2012)

Un alt studiu a descris o cohortă de 166 de pacienți cu HTPA, dintre care 29% aveau un DLCO< 45%. Comparativ cu celălalt grup în care pacienții aveau un DLCO≥

45%, acești pacienți erau mai în vârstă (67 vs 46 ani), și aveau un istoric tabagic mai important (58% vs 30%). (*Trip, 2013*)

Nu au fost identificate diferențe spirometrice sau hemodinamice semnificative între cele 2 grupuri, dar supraviețuirea la 3 ani a fost mai mică în grupul cu DLCO <45% (38% versus 80%). (*Trip, 2013*)

DLCO este de obicei normală sau ușor către moderat scăzută în HTPA și HTP post-embolică cronică. (*Trip, 2013*).

De obicei DLCO est scăzută în HTPA, formele de maladie veno-ocluzivă și scleroză sistemică (cu afectare venulară). În absența bolilor pulmonare la nivel de parenchim, DLCO scăzută este remarcată în principal în bolile vasculare pulmonare. (*Hoeper, 2016*)

Un alt studiu pe un lot de 65 de pacienți cu HTPA idiopatică a analizat importanța unei DLCO scăzute în HTPA idiopatică. Un procentaj de 18% au prezentat o DLCO scăzută, iar prezența unei DLCO <55%, a fost asociată cu pacienții mai vârstnici, cu o prevalență mai mare a bolilor coronariene, diminuarea capacității de efort. Pacienții cu o DLCO scăzută au prezentat de asemenea: o distanță parcursă la testul de mers de 6 minute mai redusă în mod semnificativ, saturația periferică a oxigenului a fost mai scăzută la sfârșitul celor 6 minute, procentaj mai mare de pacienți cu dispnee NYHA III și IV, comparativ cu ceilalți pacienți. (*Szturmowicz, 2016*)

Prognosticul pacienților cu o DLCO < 55% a fost mai scăzut comparativ cu al celor care au prezentat o DLCO ≥ 55%. Supraviețuirea medie a fost de 30.5 luni, comparativ cu 66.4 luni, respectiv p=0.004. Deși nu a fost corelată cu un profil hemodinamic mai sever, o DLCO scăzută a fost asociată cu un prognostic scăzut, pacienții având un risc de deces de 4 ori mai mare, pe o durată de 5 ani. (*Szturmowicz, 2016*)

II. CONTRIBUȚII PERSONALE

II.1 Premize

Hipertensiunea pulmonară post- capilară este cea mai frecventă cauză de hipertensiune pulmonară. (*Oudiz, 2007*)

Recent, în urma congresului mondial de hipertensiune pulmonară de la Nice 2018 s-a stabilit o nouă definiție a hipertensiunii post-capilare, ca o creștere a presiunii arteriale pulmonare superioară de 20 mmHg și presiunea de capilar arterial pulmonar blocat superioară de 15 mmHg, determinare realizată prin cateterism cardiac drept (*World Symposium on PH, Nice, Franta, 2018*).

Hipertensiunea pulmonară post-capilară poate fi izolată când RVP este < 3 wu și combinată (pre- și post-capilară), atunci când rezistența vasculară pulmonară este ≥ 3 unități wood.

Diferențierea acestor două entități uneori este dificilă, întrucât acestea pot coexista, în entitatea numită hipertensiune pulmonară combinată.

Hipertensiunea pulmonară postcapilară este o complicație frecventă a bolilor cardiace stângi, fiind o consecință a presiunilor de umplere a ventriculului stâng. Creșterea presiunilor de umplere a cavităților stângi poate provoca dezvoltarea unei componente precapilare în circulația pulmonară, prin mecanisme care nu sunt total elucidate. Unele studii sugerează că ar putea juca un rol în remodelarea vascularizației pulmonare, îngroșarea intimei arteriolelor și venulelor, mecanism asemănător celui implicat în boala veno-ocluzivă. (*Fayyaz, 2018*)

Alte studii au sugerat o discrepanță de coordonare între ventriculul drept și artera pulmonară în repaus și la efort, ducând la o inadaptare a ventriculului drept, în mod special în insuficiența cardiacă cu fracție de ejectie prezervată. (*Guazzi M, 2017*) (*Borlaug, 2016*)

Efectuarea cateterismului cardiac drept rămâne fundamentală pentru a confirma diagnosticul de hipertensiune pulmonară și a diferenția hipertensiunea pulmonară precapilară de cea post-capilară sau combinată (*Galie N, 2016*), (*Ponikowski P, 2016*).

Deși CCD rămâne examenul de referință pentru diagnosticul și clasificarea HTP, studii recente încearcă să identifice caracteristicile clinice, functionale și ecocardiografice care ar putea prezice diagnosticul de hipertensiune pulmonară postcapilară, înaintea realizării CCD (*Reddy, 2018*), (*Berthelot, 2017*), (*D'Alto, 2015*)

CCD nu este indicat la pacienții cu probabilitate mare de HTP secundară unei cardiopatii stângi, dar rămâne indicat la pacienții cu probabilitate intermediară de HTP secundară unei cardiopatii stângi, în caz de anomalii ale ventriculului drept sau al factorilor de risc pentru HTPA sau hipertensiune pulmonară cronică trombo-embolică (*Vachiéry, 2018*).

În ceea ce privește cardiopatiile, s-a propus recent scorul H2FPEF pentru a identifica pacienții cu o insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție prezervată, pentru a îi separa de cei care nu prezintă o cauză cardiacă a dispneei. (*Reddy, 2018*), (*Huttin, 2017*)

În ciuda faptului că există scoruri clinice care pot prezice existența unei hipertensiuni pulmonare postcapilare, diferențierea dintre HTP-Cpc și HTP-Ipc a fost puțin investigată. (*Reddy, 2018*), (*Berthelot, 2018*)

În absența realizării CCD, este dificil de prezis dacă un pacient cu HTP postcapilară în contextul unor boli de cord stâng, asociază sau nu o componentă precapilară.

Prezența unei componente precapilare la pacienții cu HTP secundară bolilor cordului stâng a fost asociată cu un prognostic rezervat și cu reducerea capacității de efort. (*Vachiéry, 2018*)

Având în vedere granița dintre cele două entități și implicațiile prognosticului componentei precapilare, scopul acestui studiu a fost să studieze acei factori clinici și paraclinici pot prezice existența unei componente precapilare înainte de realizarea cateterismului cardiac drept.

II.2. Scopul tezei

Acest studiu urmărește următoarele obiective:

- Descrierea caracteristicilor pacienților cu cele 2 tipuri de HTP
- Compararea profilului clinic, funcțional, paraclinic, hemodinamic al pacienților cu hipertensiune pulmonară postcapilară izolată, față de pacienții cu hipertensiune pulmonară combinată (pre- și post-capilară).
- Identificarea unor criterii paraclinice, care pot participa la preselectiunea pacienților care vor necesita realizarea cateterismului cardiac drept în vederea confirmării sau a infirmării componentei precapilare la pacienții cu hipertensiune pulmonară post-capilară.
- Identificarea factorilor predictivi ai componentei precapilare, la pacienții diagnosticați cu hipertensiune pulmonară post-capilară.
- Punerea în evidență a diferențelor semnificative dintre pacienții cu hipertensiune pulmonară precapilară și pacienții cu hipertensiune pulmonară post-capilară

II.3. Metodologia generală a cercetării:

Selecționarea pacienților

Am inclus retrospectiv 136 de pacienți cu vârsta ≥ 18 ani, diagnosticați cu hipertensiune pulmonară post-capilară, care au fost adresați pentru bilanț, în perioada 1 noiembrie 2016 - 31 iulie 2018, pentru cateterism cardiac drept.

Acesta studiu retrospectiv a analizat pacienții care au fost adresați la centrul de referință de hipertensiune pulmonară din Franța (Universitatea Paris-Sud, Spitalul Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre, Franța) și înregistrați în baza de date online a registrului francez.

Includerea pacienților a necesitat un diagnostic de hipertensiune pulmonară post-capilară, confirmat prin cateterism cardiac drept, definit ca PAPm > 20 mmHg și PAWP > 15 mmHg.

În funcție de valoarea RVP, pacienții au fost împărțiți în HTP-Ipc (RVP < 3 WU) și HTP-Cpc (RVP ≥ 3 WU). (*Vachiéry, 2018*)

Au fost excluși din studiu 35 de pacienți, care se aflau sub tratament specific de hipertensiune pulmonară (antagonist de receptor de endotelină, inhibitor de fosfodiesterază de tip 5, analog de prostaciclina) sau care au avut măsurători incomplete ale ecocardiografiei.

Studiul s-a desfășurat în cadrul Spitalului Universitar Bicetre, Kremlin-Bicêtre, din Franța, în concordanță cu declarația de la Helsinki.

Protocolul studiului a fost aprobat de Comisia Natională de Informatică și Libertate, organizația dedicată apărării confidențialității, tehnologiei informației și a drepturilor civile din Franța. În Franța nu este necesar acordul pacienților sau un consimțământ informat pentru colectarea retrospectivă a datelor. Cu toate acestea, toate datele au fost anonimizate și compilate.

Analiza statistică:

Pentru realizarea analizei statistice am utilizat programul SPSS 25 (Statistical Package for the Social Sciences).

Variabilele nominale și ordinale au fost exprimate ca frecvență și procentaj, iar variabilele continue au fost exprimate ca medie $\pm$ deviație standard (SD) sau mediană [Q1 - Q3], în funcție de caz.

Diferențele dintre grupuri au fost evaluate printr-o analiză unidirecțională a varianței (ANOVA), iar variabilele categorice au fost comparate prin testul Chi pătrat.

Capacitatea parametrilor clinici și paraclinici de a diferenția cele două grupuri de pacienți cu HTP-Cpc față de cei cu HTP-Ipc a fost evaluată printr-o regresie logistică binomială.

Toate caracteristicile de bază au fost incluse într-o analiză univariabilă. Rezultatele au fost exprimate ca risc relativ, cu intervalul de încredere de 95%.

Toate variabilele cu o valoare $p < 0.10$ și variabilele suplimentare care nu au fost semnificative statistic, dar care puteau avea o importanță clinică, au fost introduse într-un model de regresie logistică prospectivă, în trepte, după ce a fost verificată colinearitatea.

O curbă ROC (Receiver Operating Characteristics) a fost construită pentru fiecare predictor independent determinat prin analiza multivariabilă, iar statistica Youden a fost calculată pentru fiecare valoare prag, în scopul de a determina cea mai discriminativă valoare. O valoare $p < 0.05$ a fost considerată semnificativă din punct de vedere statistic.

Colectarea parametrilor

Caracteristici clinice precum vârsta, sexul, indexul de masa corporală, antecedent de hipertensiune arterială, diabet, dislipidemie, intervenție cardiologică (chirurgie cardiacă și/sau angioplastie coronariană), fibrilație atrială și fumatul au fost colectate.

În vederea obținerii datelor necesare studiului au fost înregistrați și analizați numeroși parametrii clinici, funcționali, markeri biologici și electrocardiografici.

Informații suplimentare au fost înregistrate, precum:

- cuantificarea dispneei, prin clasa funcțională NYHA
- statutul de fumător
- examenul clinic și identificarea semnelor de insuficiență cardiacă dreaptă
- indicele de masa corporală
- identificarea antecedentelor: de cardiopatii, diabet, dislipidemie, HTA, boli valvulare.
- distanța parcursă la testul de mers de 6 minute.

Bilanțul biologic a urmărit evaluarea BNP și NT Pro-BNP și rata de filtrare glomerulară.

Electrocardiograma realizată în timpul cateterismului cardiac drept a fost analizată pentru a identifica următoarele anomalii: fibrilație atrială, hipertrofie ventriculară dreaptă, bloc de ramură dreaptă, bloc de ramură stângă.

Probele functionale respiratorii (spirometrie și pletismografie) pentru a măsura: DLCO, KCO, CVF, VEMS1, raportul VEMS/CVF, CPT.

Rezultatele gazelor sanguine (PaO₂ and PaCO₂) au fost de asemenea înregistrate.

Ecocardiografia a fost utilizată pentru măsurarea următorilor parametrii: hipertrofia ventriculului stâng, dilatarea atriului stâng, fracția de ejeție a ventriculului stâng, bolile valvulare, presiunea tele-diastolică a ventriculului stâng, dilatarea ventriculului drept, disfuncția ventriculului drept.

Rezultatele ecocardiografiei au fost analizate de un ecografist cu experiență și asociate rezultatelor cateterismului cardiac realizat în aceeași ședință.

Îngroșarea peretelui posterior al ventriculului stâng și îngroșarea septului interventricular au fost analizate în fereastra parasternală în axul lung al inimii, într-un mod M (motion) atunci când a fost posibil.

Ventriculul stâng a fost considerat hipertrofiat atunci când: septul interventricular și/sau grosimea peretele posterior al ventriculului stâng > 10 mm.

Funcția sistolică a ventriculului stâng a fost calculată utilizând ecocardiografia 2D cu ajutorul metodei Simpson. Disfuncția ventriculului stâng a fost definită ca o FEVS <50%.

Atriului drept a fost considerat dilatat atunci când suprafața sa a fost >20 cm² sau când volumul său (calculate prin metoda 2 D Simpson) a fost >34 mL/m².

Prezența valvulopatiilor (stenoza aortică severă sau stenoza mitrală severă, insuficiența tricuspida sau aortică, de la moderată la severă) a fost înregistrată conform ghidului actual European de Cardiologie. (*Baumgartner, 2017*)

Funcția sistolică a ventriculului drept a fost evaluată prin măsurătoarea TAPSE (excursia sistolică a inelului tricuspidian), în mm și viteza sistolică anulară laterală tricuspidiană S' (cm / s) din secțiunea apicală 4 camere.

Disfuncția ventriculului drept a fost definită ca TAPSE <17 mm și/sau viteza S' <9.5 cm/s. Dilatarea atriului drept a fost definită ca o suprafață AD >18 cm². Dilatarea ventriculului drept a fost definită ca un raport între diametrul ventriculului drept/diametrul ventriculului stâng >0,6.

Realizarea **cateterismului cardiac drept** fost efectuată prin vena basilică sau vena jugulară internă, cu un cateter Swan-Ganz, sub anestezie locală, intervenție realizată de un medic cu experiență.

II. 3. Rezultate și discuții

Rezultate:

136 pacienți au fost incluși, iar 35 de pacienți au fost excluși datorită faptului că primeau tratament specific de hipertensiune pulmonară.

Dintre cei 101 de pacienți incluși (vârsta medie 65 ± 13 ani, 62% femei), 50 prezentau HTP-Ipc (62 ± 14 ani, 68% femei) și 51 HTP-Cpc (69 ± 10 ani, 57% femei).

Dintr-un total de 136 de pacienți cu hipertensiune pulmonară post-capilară, au fost incluși 101 pacienți (procentaj de 74%), care nu erau sub tratament specific de hipertensiune pulmonară. Ceilalți 35 de pacienți (procentaj de 26%), au fost excluși, datorită faptului că primeau deja tratament specific de HTPA.

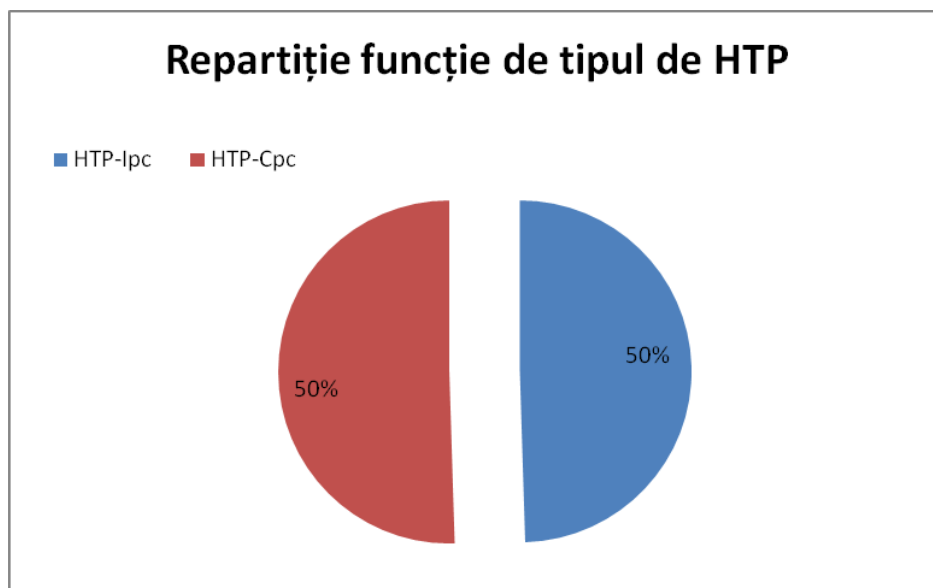


Figura nr. 2.2. Repartiția în funcție de tipul de hipertensiune pulmonară.

În lotul de pacienți studiați, au fost incluși 50 de pacienți cu hipertensiune pulmonară post-capilară izolată (procentaj de 50%), și 50 de pacienți cu hipertensiune pulmonară combinată pre- și post-capilară (procentaj de 50%).

Dintre cei 50 de pacienți cu HTP-Ipc, 34 de pacienți sunt de sex feminin (procentaj de 68%), iar 16 pacienți sunt de sex masculin (procentaj de 32%).

Vârsta medie a pacienților totali a fost de 65 ± 12 ani. Vârsta medie a pacienților din lotul cu HTP-Ipc a fost în medie de 62 ± 14 ani, iar pacienții cu HTP-Cpc au prezentat o vârstă medie de 69 ± 10 ani.

Pacienții cu HTP-Cpc au fost mai în vârstă decât pacienții cu HTP-Ipc.

Distanța medie parcursă la testul de mers 6 minute a fost per total: 363 ± 106 m, în subgrupul de pacienți cu HTP-Ipc a fost de 397 ± 100 m, iar în subgrupul de pacienți cu HTP-Cpc a fost de 317 ± 98 m. Deși distanța la TM6M a fost scăzută în ambele grupuri, a fost semnificativ mai scăzută la pacienții cu HTP-Cpc.

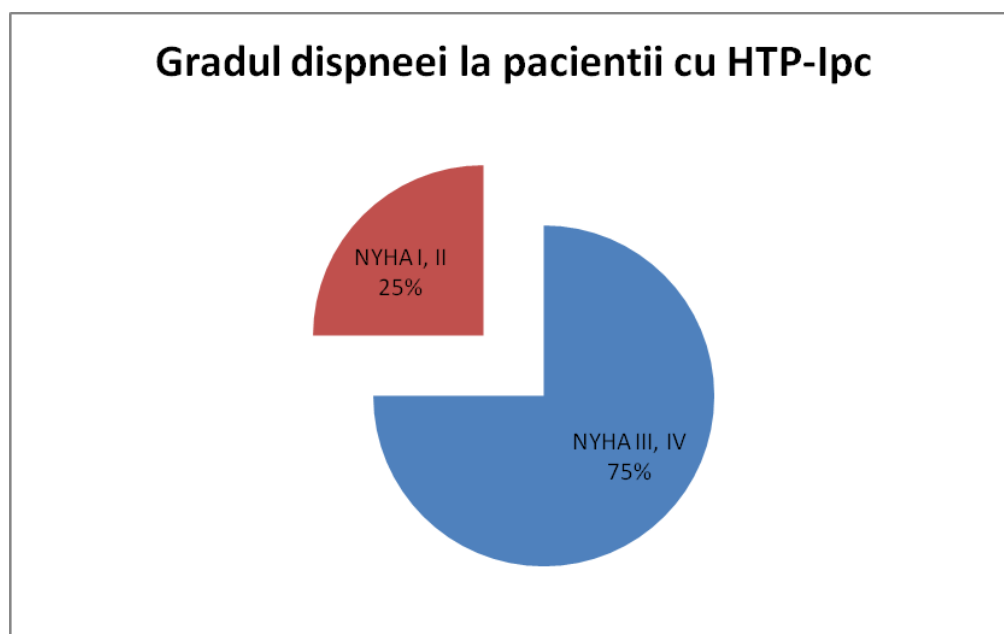


Figura nr. 2.8. Clasificarea pacienților cu HTP-Ipc în funcție de severitatea dispneei.

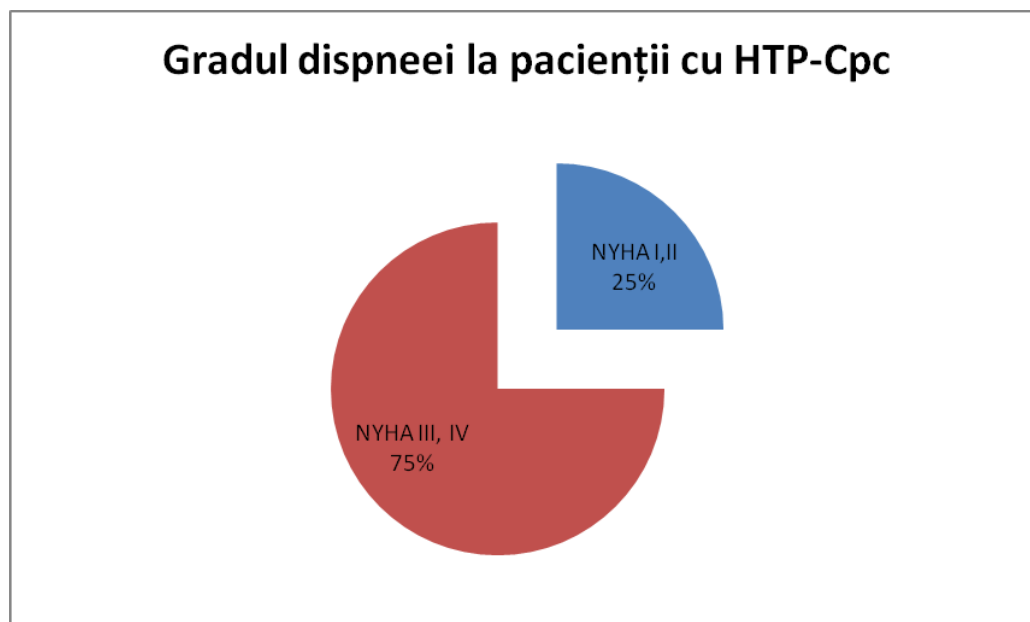


Figura nr. 2.9. Clasificarea pacienților cu HTP-Cpc în funcție de severitatea dispneei.

Dintre cei 101 pacienți, 54 au prezentat o dispnee severă, stadiul III-IV NYHA.

La pacienții cu HTP-Ipc s-a constatat că 16 pacienți(procentaj de 32%) prezentau o dispnee severă, de grad III sau IV, față de pacienții cu HTP-Cpc la care 38 de pacienți (procentaj de 75%) prezentau o dispnee III-IV NYHA, $p < 0.01$.

În concluzie, pacienții cu HTP-Cpc au fost mai simptomatici decât cei cu HTP-Ipc. Valorile NT-pro-BNP au fost mai crescute la pacienții cu HTP-Cpc.

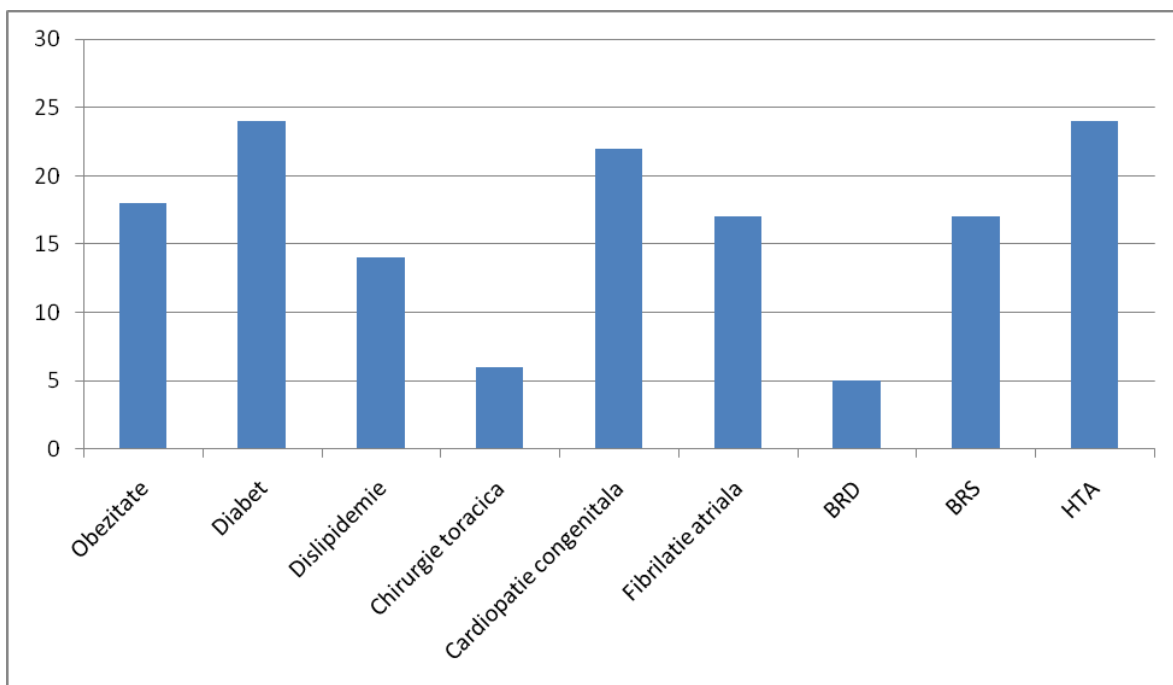


Figura nr. 2.10. Antecedentele pacienților la pacienții cu HTP-Ipc

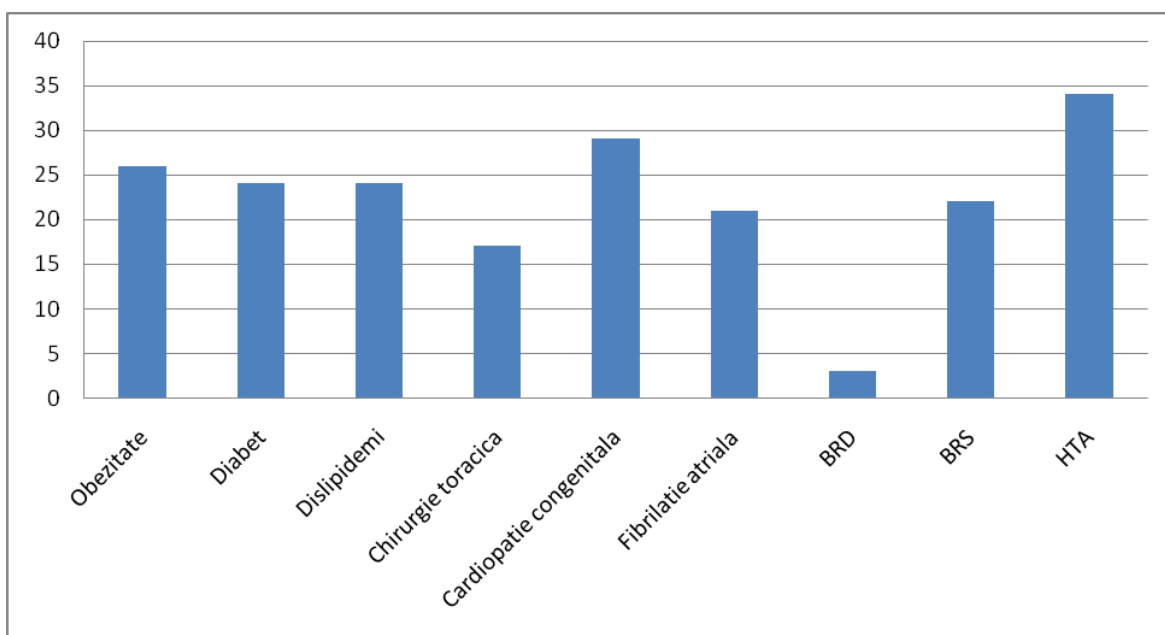


Figura nr. 2.11. Antecedentele pacienților la pacienții cu HTP-Cpc

Dintre cei 101 pacienți initiali, 58 de pacienți (procentaj de 57 %) au prezentat printre antecedente : HTA, dintre care 24 de pacienți (procentaj de 48 %) la cei cu HTP-Ipc și 34 pacienți (procentaj de 67 %) la cei cu HTP-Cpc. Obezitatea a fost întâlnită la 44 de pacienți (procentaj de 44 %), dintre care 18 pacienți (procentaj de 36%) la cei cu HTP-Ipc și 26 de pacienți (procentaj de 51%) la cei cu HTP-CPc.

Diabetul a fost singurul antecedent cardiovascular identificat în mod semnificativ mai frecvent la cei cu HTP-Cpc ($p<0.01$). A fost prezent la 35 de pacienți (procentaj de 35 %), dintre care la 11 dintre pacienții cu HTP-Ipc (procentaj de 22 %) și 24 dintre pacienții cu HTP-Cpc (procentaj de 47%).

Dislipidemia a fost pusă în evidență la 38 de pacienți (procentaj de 38 %), dintre care la 14 pacienți (procentaj de 28 %) cu HTP-Ipc și 24 de pacienți (procentaj de 47%) cu HTP-Cpc.

Un număr de 23 de pacienți (procentaj de 14%) au avut printre antecedente o chirurgie cardiacă, dintre care 6 pacienți (procentaj de 12 %) cu HTP-Ipc și 17 pacienți (procentaj de 33%) cu HTP-Cpc.

Cardiopatiile congenitale au fost regăsite la 51 de pacienți (procentaj de 51%), dintre care 22 de pacienți (procentaj de 44%) cu HTP-Ipc și 29 de pacienți (procentaj de 57%) cu HTP-Cpc.

Frecvența fibrilației atriale a fost similară în cele două grupuri, la 38 de pacienți (procentaj de 38%), dintre care 17 pacienți (procentaj de 34%) cu HTP-Ipc și 21 pacienți (procentaj de 41%) cu HTP-Cpc ($p=0.46$).

Blocul de ramură dreaptă a fost identificat la 8 pacienți (procentaj de 8%), dintre care 5 pacienți (procentaj de 10%) cu HTP-Ipc și 3 pacienți (procentaj de 6%) cu HTP-Cpc.

Blocul de ramură stângă a fost identificat la 39 de pacienți (procentaj de 39%), dintre care 17 pacienți (procentaj de 34%) cu HTP-Ipc și 22 pacienți (procentaj de 43%) cu HTP-Cpc.

Dintre cei 101 pacienți, 58 de pacienți (procentaj de 57%) au prezentat dilatarea atriul drept la ecocardiografie. Dintre cei 50 de pacienți cu HTP-Ipc, 27 de pacienți aveau AD dilatat (procentaj de 54%), iar dintre cei 51 de pacienți cu HTP-Cpc, 31 de pacienți prezentau dilatarea AD la ecocardiografie (procentaj de 61%).

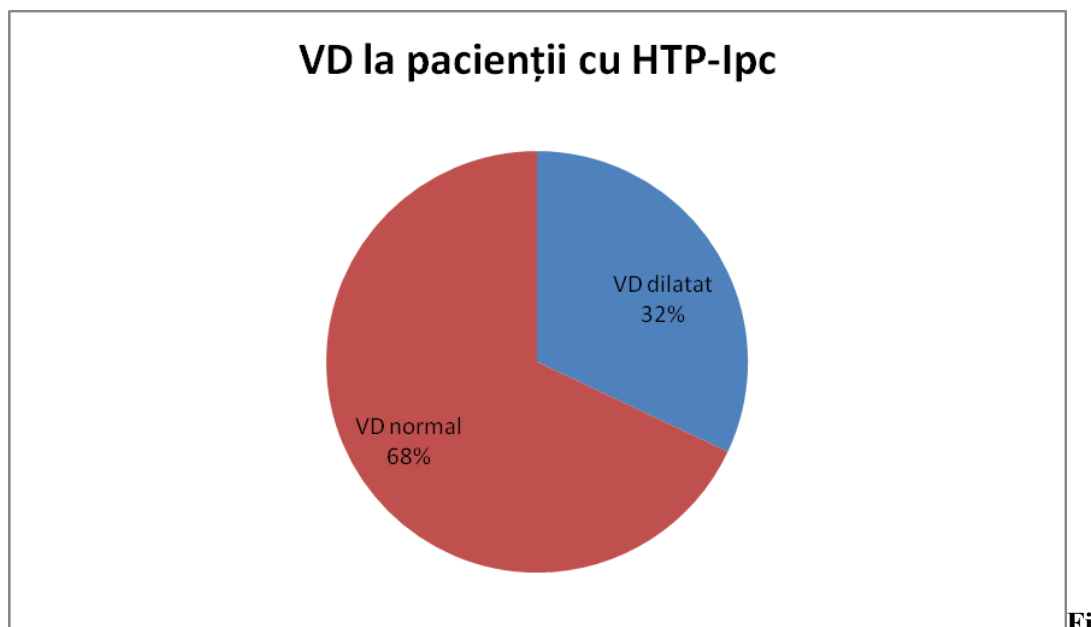


Figura nr. 2.14. Pacienți cu HTP-Ipc care au prezentat dilatarea ventriculului drept la ecocardiografie

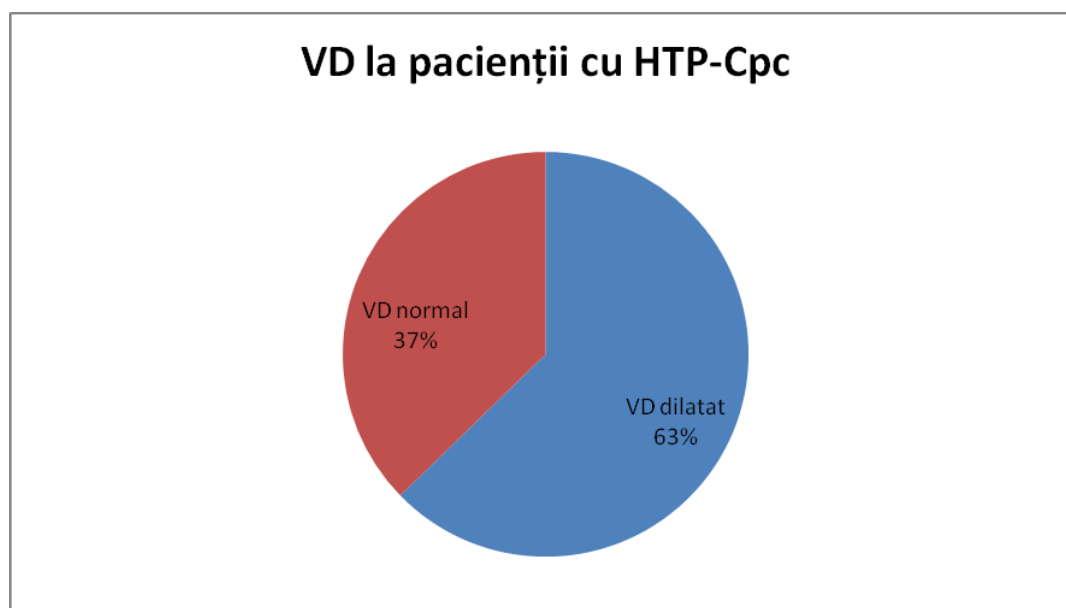


Figura nr. 2.15. Pacienți cu HTP-Cpc care au prezentat dilatarea ventriculului drept la ecocardiografie

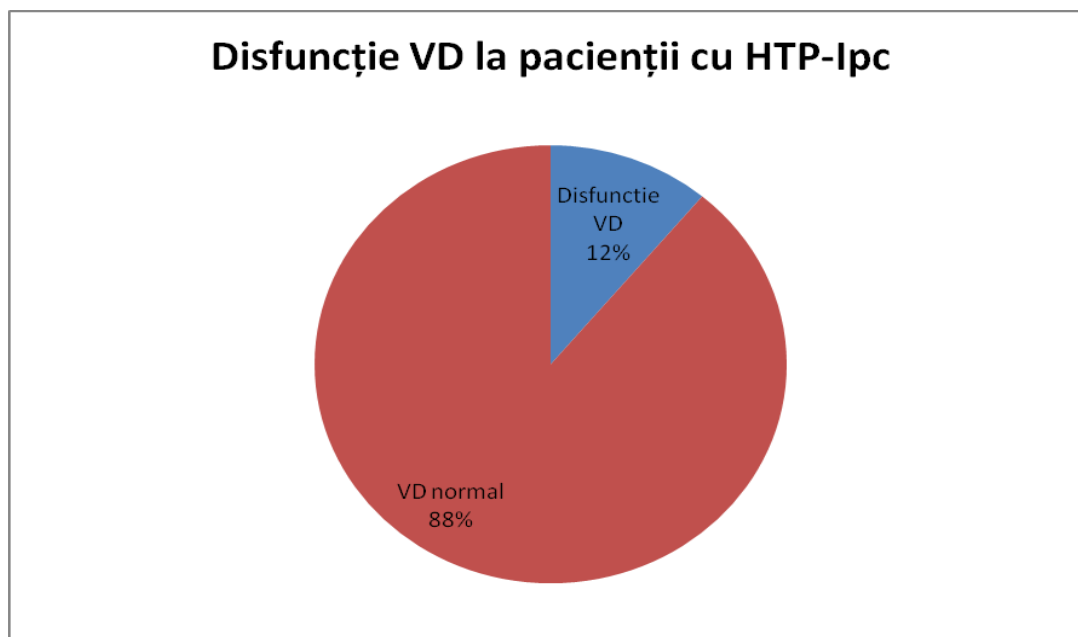


Figura nr. 2.16. Pacienți cu HTP-Ipc care au prezentat disfuncția ventriculului drept la ecocardiografie

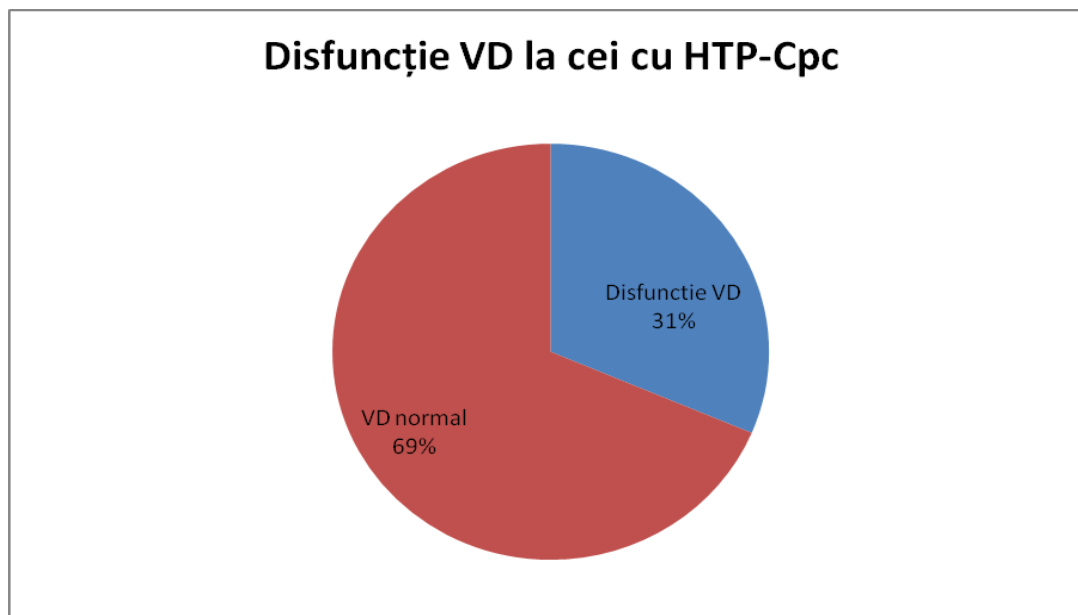


Figura nr. 2.17. Pacienți cu HTP-Cpc care au prezentat disfuncția ventriculului drept la ecocardiografie.

Dintre cei 101 pacienți, 48 pacienți, au prezentat dilatarea ventriculului drept (procentaj de 48%). Dintre acestia 6 pacienți dintre cei cu HTP-Ipc au prezentat un ventricul drept dilatat la ecocardiografie (procentaj de 12%), față de cei 16 pacienți (procentaj de 31%) dintre cei cu HTP-Cpc care au avut de asemenea VD dilatat.

Dintre pacienți studiați, 22 de pacienți (procentaj de 22%) au prezentat disfuncția ventriculului drept la ecocardiografie, dintre care 6 pacienți prezentau HTP-Ipc (procentaj de 12%), iar 16 pacienți prezentau HTP-Cpc (procentaj de 31%).

În concluzie, la ecocardiografie nu a fost vreo diferență între cele două grupuri din punct de vedere a variabilelor ventriculului stâng, în special în ceea ce privește creșterea presiunii tele-diastolice a ventriculului stâng. Cu toate acestea, cei din grupul cu HTP combinată au prezentat o disfuncție ventriculară dreaptă mai importantă ($p < 0.01$) și o dilatare a ventriculului drept mai importantă ($p = 0.04$).

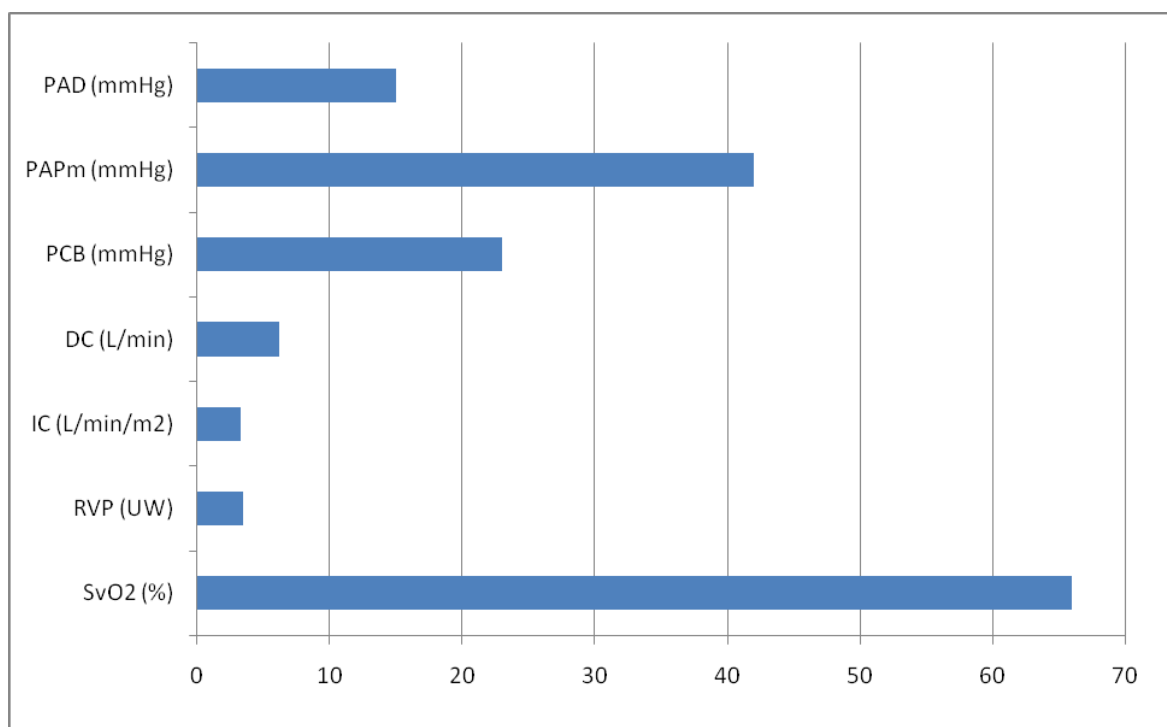


Figura nr. 2.18. Caracteristicile cateterismului cardiac drept la populația generală.

Rezultatele obținute în urma cateterismului cardiac drept pe întreaga populație studiată de 101 pacienți, au fost: PAD valoarea medie de 15 ± 5 mmHg, PAPm valoarea medie de 42 ± 12 mmHg, PCB valoarea medie de 23 ± 4 mmHg, DC valoarea medie de 6.2 ± 2.3 L/min, IC valoarea medie 3.3 ± 1.2 L/min/m², RVP valoarea medie de 3.5 ± 2.4 UW, SvO2 $66 \pm 10\%$.

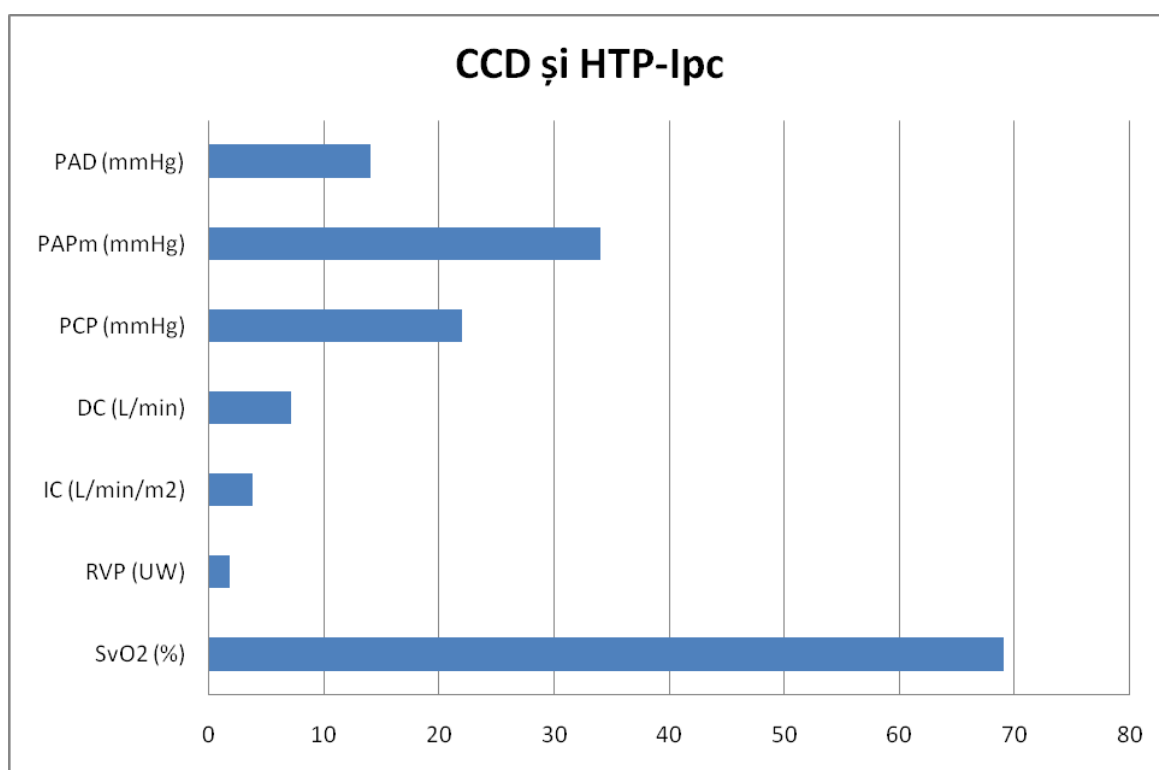


Figura nr. 2.19. Caracteristicile cateterismului cardiac drept la pacienților cu HTP-Ipc.

În urma cateterismului cardiac drept pe populația cu HTP-Ipc, au fost obținute următoarele rezultate: PAD valoarea medie de 14 ± 4 mmHg, PAPm valoarea medie de 34 ± 6 mmHg, PCB valoarea medie de 22 ± 4 mmHg, DC valoarea medie de 7.1 ± 2.6 L/min,

IC valoarea medie de 3.8 ± 1.3 L/min/m², RVP valoarea medie de 1.8 ± 7 UW, SvO2 valoarea medie de $69 \pm 7\%$.

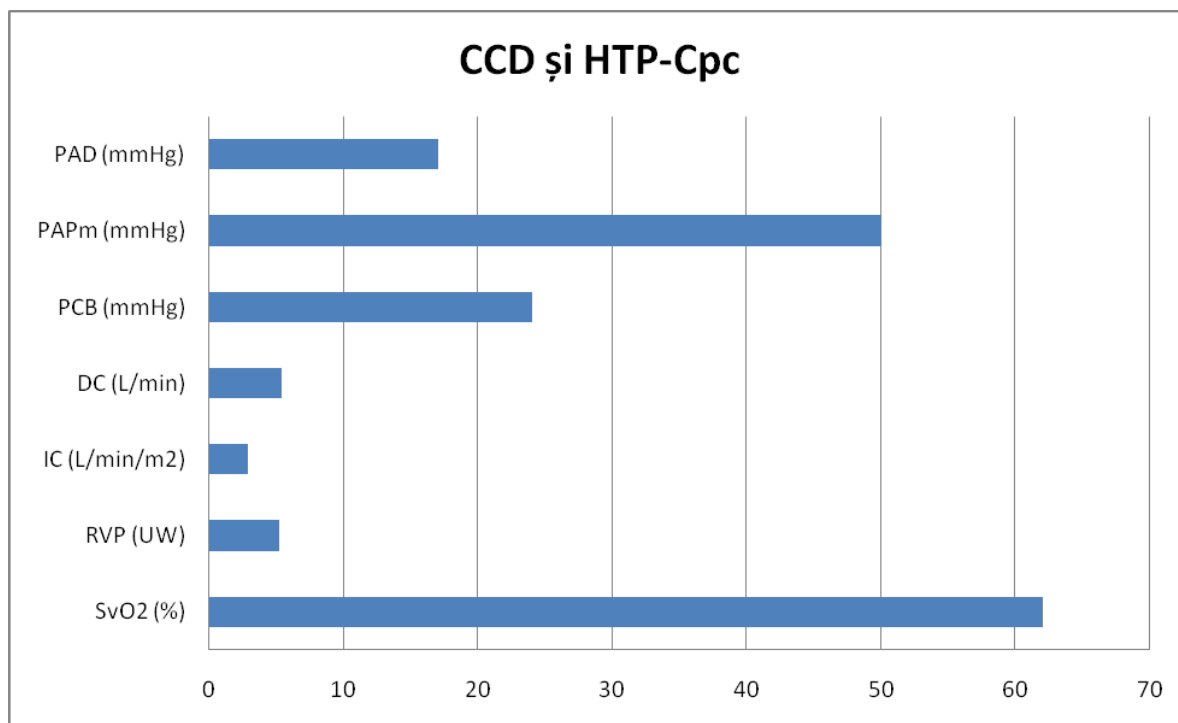


Figura nr. 2.20. Caracteristicile cateterismului cardiac drept la pacienții cu HTP-Cpc.

În urma cateterismului cardiac drept pe populația cu HTP-Cpc, au fost obținute următoarele rezultate: PADm valoarea medie de 17 ± 6 mmHg, PAPm valoarea medie de 50 ± 12 mmHg, PCB valoarea medie de 24 ± 5 mmHg, DC valoarea medie de 5.4 ± 1.6 L/min, IC valoarea medie de 2.9 ± 0.7 L/min/m², RVP valoarea medie de 5.2 ± 2.2 UW, SvO2 valoarea medie de $62 \pm 11\%$.

Din punct de vedere al rezultatelor probelor funcționale respiratorii, s-a constatat o similitudine între cele 2 tipuri de hipertensiune pulmonară, în ceea ce privește debite și volumele pulmonare.

Doar VEMS1 a fost ușor mai scăzut la pacienții cu HTP-Cpc. DLCO și KCO au fost în mod semnificativ mai scăzute la pacienții cu HTP-Cpc, comparativ cu pacienții cu HTP-Ipc.

Această scădere a DLCO a fost asociată de asemenea cu o PaO₂ scăzută în cazul pacienților cu HTP-Cpc.

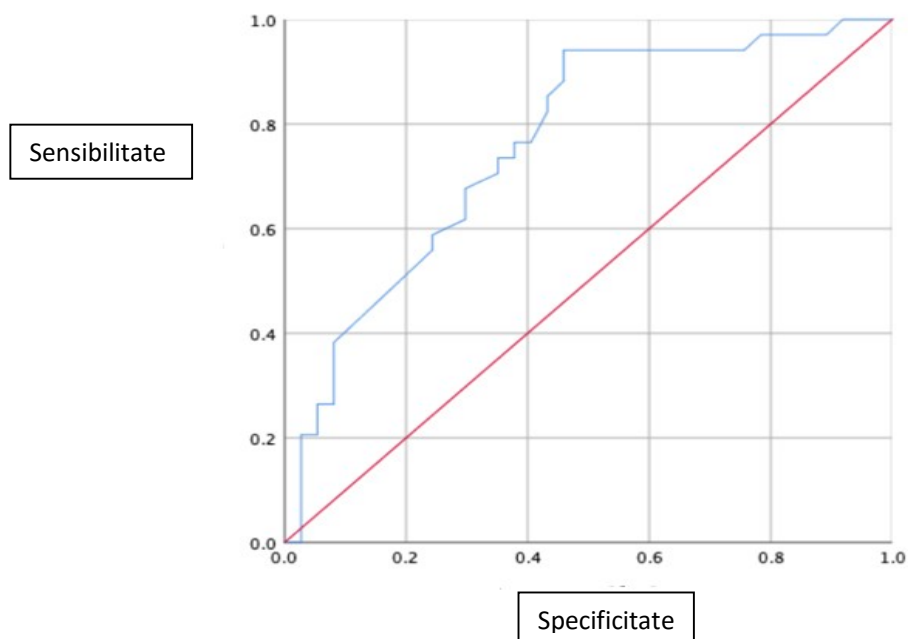


Figura nr. 2.21. Sensibilitatea și specificitatea AUC

În analiza univariată, factorii principali asociați cu diagnosticul de HTP-Cpc au fost: vârsta > 70 ani, antecedent de diabet, prezența unei disfuncții a ventriculului drept și scăderea DLCO-ului.

Printr-o analiză de regresie logistică multivariabilă a factorilor, doar DLCO scăzută a fost un factor predictiv independent al HTP-Cpc ($p=0.001$).

Prin analiza ROC (Receiver Operating Characteristics) s-a obținut un AUC (Area Under the Curve) de 0.76 (Figura. 2.21).

Cel mai bun prag al DLCO în prezicerea unei componente pre-capilare a fost de 63% din valoarea prezisă (cu un risc relativ 18.82; interval de încredere 95% CI [3.92-90.30], ($p=0.001$), cu o sensibilitate de 94 % și o valoare predictivă negativă de 91%. (Boucly, 2020)

Date clinice	Populație totală (n=101)	HTP-Ipc (n=50)	HTP-Cpc (n=51)	p
Sex feminin, n (%)	63 (62%)	34 (68%)	29 (57%)	0.25
Varsta (ani)	65 ± 12	62 ± 14	69 ± 10	0.02
IMC (kg/m ²)	30 ± 8	29 ± 7	30 ± 9	0.58
Dispnee NYHA III-IV, n (%)	54 (54%)	16 (32%)	38 (75%)	0.001
TM6M (m)	363 ± 106	397 ± 100	317 ± 98	0.002
RFG (mL/min)	66 ± 28	73 ± 27	59 ± 28	0.02
NT-pro-BNP(pg/mL)	2365 [244 – 2567]	411 [149 – 1509]	1517 [371 – 3280]	0.001
Fumător, n (%)	42 (42%)	16 (32%)	26 (51%)	0.053
Obezitate, n (%)	44 (44%)	18 (36%)	26 (51%)	0.129
HTA, n (%)	58 (57%)	24 (48%)	34 (67%)	0.058
Diabet, n (%)	35 (35%)	11 (22%)	24 (47%)	0.008
Dislipidemie, n (%)	38 (38%)	14 (28%)	24 (47%)	0.048
Antecedent de chirurgie cardiacă, n (%)	23 (14%)	6 (12%)	17 (33%)	0.017
Cardiopatii congenitale, n (%)	51 (51%)	22 (44%)	29 (57%)	0.49
Fibrilație atrială, n (%)	38 (38%)	17 (34%)	21 (41%)	0.457
Permanentă, n (%)	31 (31%)	12 (24%)	19 (37%)	0.15
Paroxistică, n (%)	7 (7%)	5 (10%)	2 (4%)	0.60
BRD, n (%)	8 (8%)	5 (10%)	3 (6%)	0.444

BRS, n (%)	39 (39%)	17 (34%)	22 (43%)	0.181
Hipertrofie VD pe ECG, n (%)	12 (12%)	6 (12%)	6 (12%)	0.971

Rezultatele sunt exprimate ca medie $\pm$ SD, median [Q1 – Q3] sau frecvență, după caz.

Tabel 1: Caracteristicile clinice ale pacienților în concordanță cu tipul de HTP.

Parametrii CCD	Populație totală (n=101)	HTP-Ipc (n=50)	HTP-Cpc (n=51)	p
PAD (mmHg)	15 $\pm$ 5	14 $\pm$ 4	17 $\pm$ 6	0.02
PAPm (mmHg)	42 $\pm$ 12	34 $\pm$ 6	50 $\pm$ 12	0.001
PCB (mmHg)	23 $\pm$ 4	22 $\pm$ 4	24 $\pm$ 5	0.28
DC (L/min)	6.2 $\pm$ 2.3	7.1 $\pm$ 2.6	5.4 $\pm$ 1.6	0.001
IC (L/min/m²)	3.3 $\pm$ 1.2	3.8 $\pm$ 1.3	2.9 $\pm$ 0.7	0.001
RVP, WU	3.5 $\pm$ 2.4	1.8 $\pm$ 0.7	5.2 $\pm$ 2.2	0.001
SvO₂, %	66 $\pm$ 10	69 $\pm$ 7	62 $\pm$ 11	0.001

Rezultatele sunt exprimate ca medie $\pm$ SD.

Tabel 2: Rezultatele cateterismului cardiac drept în funcție de tipul de hipertensiune pulmonară

În urma comparării rezultatelor cateterismelor cardiace drepte din cele două grupuri, s-a constatat căpacienții cu HTP-Cpc prezentau valori hemodinamice mai severe, cu niveluri ale PAPm și RVP mai mari.

Indexul cardiac și SvO₂ au fost mai scăzute în medie, semnificativ mai scăzute la cei cu HTP-Cpc față de cei cu HTP-Ipc.

Valorile PAD și PCB au fost similare la cele două grupuri.

Parametrii ecocardiografici	Populație totală (n=101)	HTP-Ipc (n=50)	HTP-Cpc (n=51)	p
Hipertrofie VS, n (%)	47 (47%)	21 (42%)	26 (51%)	0.366
Dilatarea AS, n (%)	68 (67%)	33 (66%)	35 (69%)	0.778
Fracție de ejeție VS, %	58 ± 8	59 ± 7	57 ± 9	0.190
Boli valvulare, n (%)	13 (13%)	5 (10%)	8 (16%)	0.394
Creșterea presiunii telediastolice VD, n (%)	34 (34%)	16 (32%)	18 (36%)	0.651
Dilatarea AD, n (%)	58 (57%)	27 (54%)	31 (60%)	0.641
Dilatarea VD, n (%)	48 (48%)	16 (32%)	32 (63%)	0.002
Disfuncție VD, n (%)	32 (32%)	6 (12%)	16 (31%)	0.038

Rezultatele sunt exprimate ca medie ± SD, sau ca procentaj, după caz.

Tabel 3: Caracteristicile ecocardiografice ale pacienților în funcție de tipul de HTP.

Ecocardiografia este utilizată pentru a identifica dilatarea ventriculului drept și/sau disfuncția acesteia. Studii anterioare au arătat faptul că o disfuncție a ventriculului drept este frecvent întâlnită în insuficiența cardiacă cu fracție de ejeție preservată. Aceasta este provocată de o insuficiență a contracției ventriculului drept și o creștere a postsarcinii, datorită hipertensiunii pulmonare. Aceștia sunt factori independenți asociați cu un prognostic nefavorabil. (*Melenovsky, 2014*), (*Mohammed, 2014*), (*Bosch, 2017*)

În studiul prezent, dilatarea ventriculului drept și disfuncția ventriculului drept au fost mai frecvente la pacienții cu HTP-Cpc decât la cei cu HTP-IpC, dar există în ambele grupuri, ceea ce semnifică faptul că nu este un factor independent asociat cu HTP-Cpc.

Parametru	Populație totală (n=101)	HTP-Ipc (n=50)	HTP-Cpc (n=51)	p
CVF(%)	88 ± 25	93 ± 28	84 ± 20	0.13
VEMS1 (%)	79 ± 26	86 ± 27	73 ± 24	0.027
VEMS1/CVF (%)	81 [69 – 80]	76 [71 – 80]	74 [65 – 80]	0.37
CPT (%)	82 ± 18	84 ± 17	79 ± 18	0.23
DLCO (%)	53 ± 18	60 ± 17	44 ± 15	0.001
KCO (%)	78 ± 29	86 ± 27	69 ± 29	0.012
PaO ₂ (mmHg)	74 [57 – 83]	76 [69 – 87]	62 [51 – 78]	0.002
PaCO ₂ (mmHg)	41 ± 13	40 ± 10	41 ± 15	0.83

Rezultatele sunt exprimate ca medie ± SD sau mediană [Q1 – Q3], după caz.

Tabel 4: Teste functionale respiratorii și gazele sanguine în sangele arterial în funcție de tipul de HTP

Variabile	RR	95% IC	p
Demografice, clinice, funcționale, biologice și ECG			
Sex (femei)	0.620	0.275 – 1.398	0.249
Vârsta	1.044	1.008 – 1.082	0.015
Vârsta > 70 ani	2.674	1.171 – 6.109	0.020
IMC	1.014	0.966 – 1.064	0.580
Dispnee NYHA III-IV	6.451	2.685 – 15.500	0.001
TM6M	0.992	0.986 – 0.997	0.005
RFG	0.981	0.966 – 0.997	0.021
NT-pro-BNP (>medie)	3.242	1.418 – 7.410	0.005
Tabagism	2.234	0.989 – 5.048	0.053
Obezitate	0.541	0.244 – 1.200	0.131
HTA	2.167	0.969 – 4.842	0.060
Diabet	3.152	1.326 – 7.493	0.009

Dislipidemie	2.286	1.000 – 5.225	0.050
Chirurgie cardiacă	3.667	1.305 – 10.299	0.014
Cardiopatii congenitale	1.678	0.764 – 3.684	0.197
Fibrilație atrială	1.359	0.606 – 3.049	0.457
Permanentă	1.880	0.794 – 4.453	0.151
Paroxistică	0.367	0.068 – 1.989	0.245
BRS	0.563	0.127 – 2.491	0.449
BRD	1.582	0.702 – 3.562	0.268
HVS pe ECG	0.978	0.293 – 3.264	0.971
Ecocardiografie			
HVS	1.436	0.655 – 3.150	0.366
Dilatarea AS	1.127	0.490 – 2.589	0.778
FEVS	0.967	0.920 – 1.017	0.195
Boli valvulare	1.674	0.508 – 5.520	0.397
Creșterea PTDVS	1.662	0.654 – 4.223	0.286
Dilatarea AD	1.212	0.541 – 2.715	0.641
Dilatarea VD	3.647	1.570 – 8.470	0.003
Disfuncție VD	3.228	1.031 – 10.107	0.044
Teste funcționale respiratorii și gazometrie din sânge arterial			
VEMS1/CVF	0.974	0.941 – 1.008	0.128
CVF	0.986	0.967 – 1.004	0.132
VEMS1	0.978	0.960 – 0.997	0.026
CPT	0.982	0.957 – 1.008	0.174
DLCO	0.943	0.911 – 0.975	0.001
KCO	0.978	0.959 – 0.996	0.019
PaO₂	0.998	0.988 – 1.009	0.721
PaCO₂	1.002	0.965 – 1.041	0.907

Tabel 5: Analiza univariată a factorilor asociați cu o componentă pre-capilară la pacienții cu o hipertensiune pulmonară postcapilară

II. 4. Concluzii și contribuții personale

În categoria pacienților cu hipertensiune pulmonară post-capilară, un procentaj al DLCO inferior de 63 % este sugestiv pentru prezența hipertensiunii pulmonare precapilare (asocierea unei componente precapilare de hipertensiune pulmonară).

Scăderea capacității de difuziune a monoxidului de carbon este singurul factor predictiv identificat în acest studiu al prezenței componente precapilare la pacienții cu o hipertensiune post-capilară.

Pe planul clinic, pacienții cu HTP-Cpc au prezentat o simptomatologie mai pronunțată decât cei cu HTP-Ipc, având într-un procentaj mai mare o dispnee de grad III-IV NYHA. Pacienții din grupul HTP-Cpc au prezentat într-un procent mai mare dilatarea atriului și ventriculului drept și disfuncția ventriculului drept la ecocardiografie.

Pacienții din grupul HTP-Cpc au prezentat în mod semnificativ un debit cardiac și un indice cardiac mult mai scăzute față de grupul cu HTP-Ipc. PAPm a fost în mod semnificativ mai crescută la grupul HTP-Cpc, comparativ cu cei din grupul cu HTP-Ipc. Saturația venoasă mixtă în oxigen (SvO₂) a fost în mod semnificativ mai scăzută la pacienții cu HTP-Cpc, comparativ cu cei cu HTP-Ipc.

Din punct de vedere spirometric, debitele și volumele pulmonare au fost similare în cele 2 tipuri de hipertensiune pulmonară. DLCO și KCO au fost în mod semnificativ mai scăzute la pacienții cu HTP-Cpc, comparativ cu pacienții cu HTP-Ipc.

La pacienții cu HTP-Cpc s-a constatat o scădere mai accentuată a DLCO față de pacienții care prezentau doar HTP-Ipc. PaO₂ a fost mai scăzută la cei HTP-Cpc.

În concluzie, pacienții cu HTP-Cpc au un profil clinic, biologic, funcțional și hemodinamic mai sever decât al celor cu HTP-Ipc.

II.5. Exemple de cazuri clinice

Cazul Nr. 2:

- Pacient de sex masculin, de 54 de ani
- Antecedente cardiace: BAV2 Mobitz 1, FA
- Alte antecedente: Boala mixtă de țesut conjunctiv, Pneumopatie interstițială difuză fibrosantă
- Dispnee clasa funcțională III NYHA
- NT- ProBNP= 1197 ng/l
- Distanța parcursă la testul de mers 6 minute= 230 m

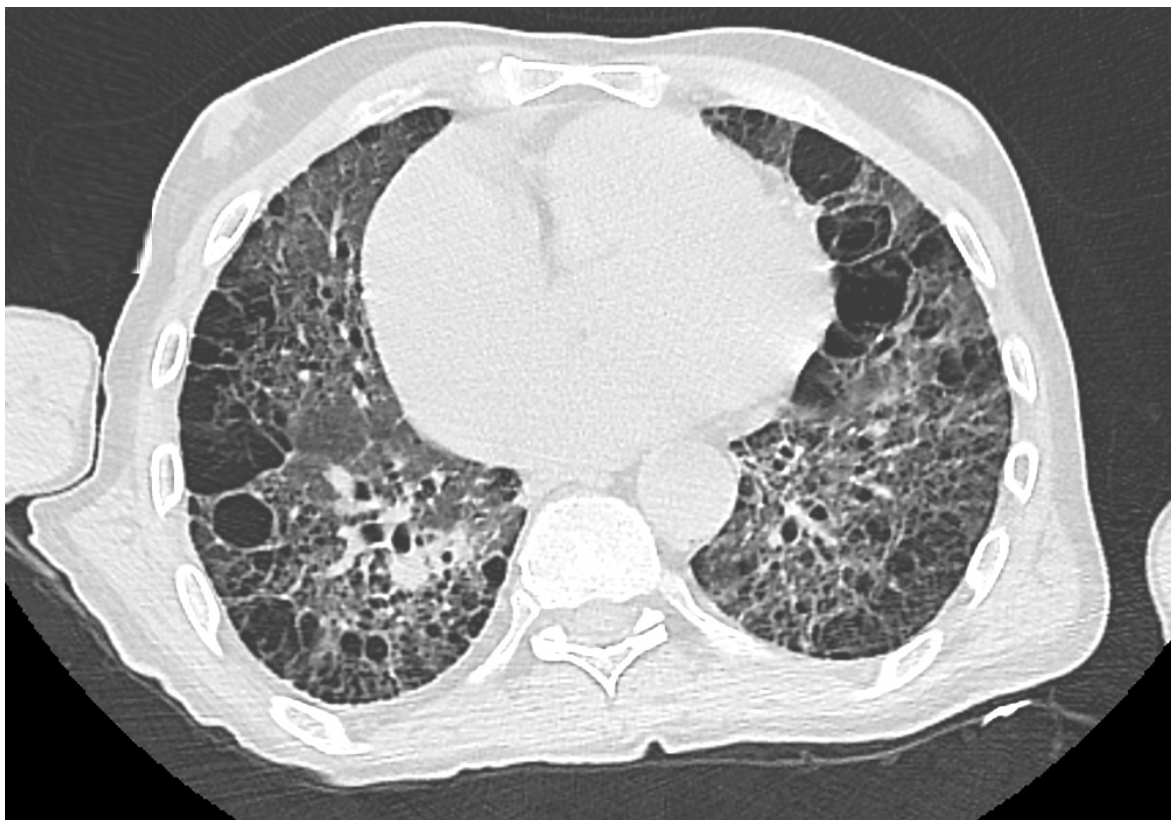


Figura Nr. 5.3. CT torace, secțiune în plan axial, fereastra pulmonară- cardiomegalie, distrugerea parenchimului pulmonar, leziuni de fibroză pulmonară distructivă

- Spirometrie: CVF 56%, VEMS 52%, VEMS/CVF 74%, DLCO 21%
- PaO₂= 52 mmHg
- Cateterism cardiac drept: PAD= 6 mmHg, PAPm 34 mmHg, PAPO 22 mmHg, PAPd-PCB= 6 mmHg, DC= 3,9 l/min, IC= 2,1 l/min/m², RVP 3uw, SvO₂ 51%

În acest caz coexistă o afectare pulmonară severă și o patologie cardiacă asociată.

Acest caz pune în evidență o hemodinamică severă în raport cu o pneumopatie interstițială difuză severă care implică distrugerea parenchimului pulmonar. DLCO este scăzută, în concordanță cu afectarea pulmonară interstițială.



Figura Nr. 5.4. Computer tomograf torace cu substanță de contrast, secțiune în plan axial, fereastra mediastinală- dilatarea cavităților cardiace drepte

Bibliografie selectivă

- Agarwal Richa, Sanjiv J. Shah, Aimee J. Foreman, Cherylanne Glassner, Sonja D. Bartolome, Zeenat Safdar, Sandra L. Coslet, Allen S. Anderson, Mardi Gomberg-Maitland
Risk assessment in pulmonary hypertension associated with heart failure and preserved ejection fraction. *Journal of Heart and Lung Transplantation* 2012; 467-477.
- Agostoni P G, M Guazzi, M Bussotti, M Grazi, P Palermo, G Marenzi. Lack of improvement of lung diffusing capacity following fluid withdrawal by ultrafiltration in chronic heart failure
J Am Coll Cardiol. 2000 Nov 1;36(5):1600-4. doi: 10.1016/s0735-1097(00)00929-3.
- Agostoni Piergiuseppe, Alessandra Magini, Daniele Andreini, Mauro Contini, Anna Apostolo, Maurizio Bussotti, Gaia Cattadori, Pietro Palermo. Spironolactone improves lung diffusion in chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2005 Jan;26(2):159-64. doi: 10.1093/eurheartj/ehi023. Epub 2004 Dec 8.
- Almeida JG, Fontes-Carvalho R, Sampaio F, Ribeiro J, Bettencourt P, Flachskampf FA, et al. Impact of the 2016 ASE/EACVI recommendations on the prevalence of diastolic dysfunction in the general population. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018;19:380–6. doi:10.1093/ehjci/jex252.
- Andersen OS, Smiseth OA, Dokainish H, Abudiab MM, Schutt RC, Kumar A, et al. Estimating Left Ventricular Filling Pressure by Echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:1937–48. doi:10.1016/j.jacc.2017.01.058.
- Arnaud L., C. Agard, J. Haroche, P. Cacoub, J.-C. Piette, Z. Amoura. Hypertension artérielle pulmonaire associée au lupus systémique - 26/10/11
Doi : 10.1016/j.revmed.2011.01.002
- Badesch BD, Champion HC, Gomez-Sanchez MA, Hoeper M, Loyd J, Manes A, McGoon M, Naeije R, Olschewski H, Oudiz R, Torbicki A. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(Suppl):S55– S56.
- Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2017;38:2739–91. doi:10.1093/eurheartj/ehx391.
- Benza Raymond L, Dave P Miller, Mardi Gomberg-Maitland, Robert P Frantz, Aimee J Foreman, Christopher S Coffey, Adaani Frost, Robyn J Barst, David B Badesch, C Gregory Elliott, Theodore G Liou, Michael D McGoon. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation*. 2010 Jul 13;122(2):164-72. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.898122. Epub 2010 Jun 28.

Lista cu lucrările științifice publicate

<< Bronchiolo - alveolar carcinoma - sometimes a difficult diagnosis >>, **Mariana Preda**, Ionela Belaconi, Claudia Toma, Tudor Constantinescu, Alina Croitoru, Stefan Dumitrache-Rujinski, Miron Bogdan, European Respiratory Journal, septembrie 2014

<<Tyrosine Kinase Inhibitor–Induced Pulmonary Arterial Hypertension>>, **Mariana Preda**, Andrei Seferian, Etienne-Marie Jutant, Marie-Camille Chaumais, Laurent Savale, Xavier Jaïs, Jason Weatherald, Olivier Sitbon, Marc Humbert, and David Montani (2018). Advances in Pulmonary Hypertension: 2018, Vol. 17, No. 2, pp. 69-74.

<<Prévalence du syndrome d’hyperventilation dans l’hypertension artérielle pulmonaire>> E.M.Jutant, C. MalkaRuimy, A.Beurnier, **M.Preda**, X.Jaïs, L.Savale, G.Garcia, M.Humbert, O.Sitbon, D.Montani, <https://doi.org/10.1016/j.rmra.2019.11.020>; Revue des Maladies Respiratoires Actualites, 2020.

<<Facteurs prédictifs de la composante précapillaire au sein d’une population d’hypertension pulmonaire post-capillaire >> A.Boucly, D.Fard, **M.Preda**, D.Montani, X.Jais, L.Savale, A.Seferian, M.Humbert, J.L.Vachier, O.Sitbon ; Revue des Maladies Respiratoires Actualites 12(1):15-16 · January 2020; DOI: 10.1016/j.rmra.2019.11.019

<< Ostéo-arthropathie hypertrophiante secondaire à un carcinome épidermoïde pulmonaire >> on July 13, 2020. H.Gortais, M.Devilder, G.Cluzel, **M.Preda**, M.F.Bellin ; <https://doi.org/10.1016/j.jidi.2020.06.008>

<< Characteristics and outcomes of asthmatic patients with COVID-19 pneumonia who require hospitalization>> Antoine Beurnier, Etienne Marie Jutant, Mitja Jevnikar, Athénaïs Boucly, Jérémie Pichon, **Mariana Preda**, Marie Frank, Jérémy Laurent, Christian Richard, Xavier Monnet, Jacques Duranteau, Anatole Harrois, MarieCamille Chaumais, Mariefrance Bellin, Nicolas Noël, Sophie Bulifon, Xavier Jaïs, Florence Parent, Andrei Seferian, Laurent Savale, Olivier Sitbon, David Montani, Marc Humbert. European Respiratory Journal 2020; DOI: 10.1183/13993003.01875-2020

<<11 aprilie 2014: „ Sindromul de hemoragie alveolară difuză ”- poster la a 46 sesiune științifică a Institutului de Pneumologie „Marius Nasta”, București, Romania>>

30 mai – 2 iunie 2012: „ Sindrom interstițial pulmonar- Un diagnostic surpriză”- prezentare orală la cel de al 22-lea Congres al Societății Române de Pneumologie, Poiana Brașov, România

08 – 11 octombrie 2014: „ Diagnostic dificil de tuberculoză pulmonară”, prezentare orală la al 23-lea Congres al Societății Române de Pneumologie, Sibiu, România