



Pneumologi in azione
nell'ipertensione arteriosa polmonare (PAH)

Leggere e interpretare un cateterismo

Francesca Luisi

Indicazioni al Cateterismo Cardiaco Destro

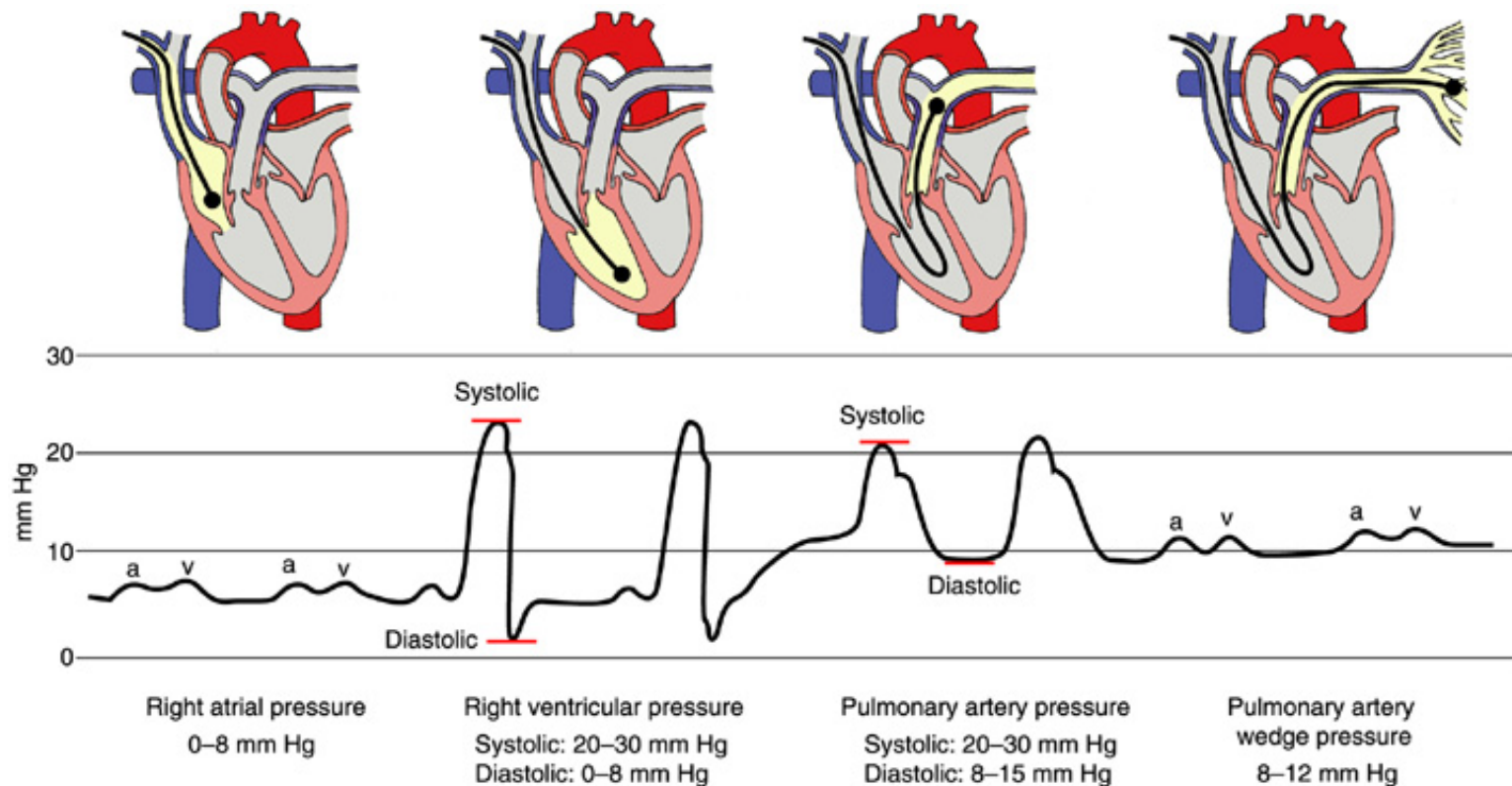
- Confermare la diagnosi nelle forme di PAH e CTEPH
- Esecuzione del test di vasoreattività nei casi selezionati
- Determinare la severità
- Monitorare la risposta al trattamento
- Raccomandato nei gruppi 2 e 3 se vi indicazione al trapianto

Timing del Cateterismo Cardiaco Destro

Table 14 Suggested assessment and timing for the follow-up of patients with pulmonary arterial hypertension

	At baseline	Every 3–6 months ^a	Every 6–12 months ^a	3–6 months after changes in therapy ^a	In case of clinical worsening
Medical assessment and determination of functional class	+	+	+	+	+
ECG	+	+	+	+	+
6MWT/Borg dyspnoea score	+	+	+	+	+
CPET	+		+		+ ^e
Echo	+		+	+	+
Basic lab ^b	+	+	+	+	+
Extended lab ^c	+		+		+
Blood gas analysis ^d	+		+	+	+
Right heart catheterization	+		+ ^f	+ ^e	+ ^e

Parametri del Cateterismo Cardiaco Destro



Indice Cardiaco (IC): 2.5-4.2 L/min/m²

Resistenze Vascolari Polmonari (PVR): 0.26-1.6 woods unit

Indicazioni al Cateterismo Cardiaco Destro

- Confermare la diagnosi nelle forme di PAH e CTEPH
- Esecuzione del test di vasoreattività nei casi selezionati
- Determinare la severità
- Monitorare la risposta al trattamento
- Raccomandato nei gruppi 2 e 3 se vi indicazione al trapianto

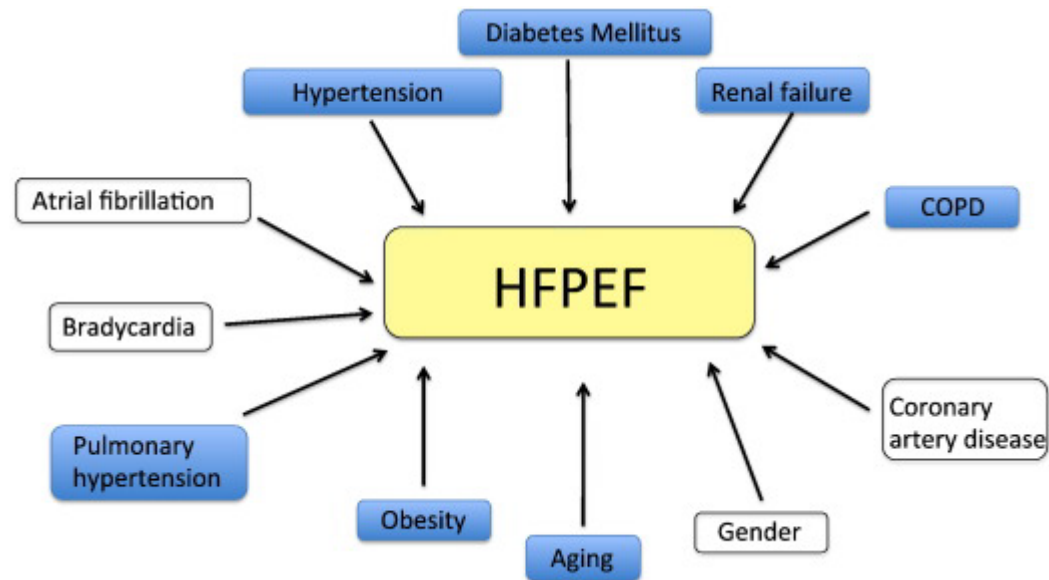
Table 3 Haemodynamic definitions of pulmonary hypertension^a

Definition	Characteristics ^a	Clinical group(s) ^b
PH	PAPm ≥ 25 mmHg	All
Pre-capillary PH	PAPm ≥ 25 mmHg PAWP ≤ 15 mmHg	1. Pulmonary arterial hypertension 3. PH due to lung diseases 4. Chronic thromboembolic PH 5. PH with unclear and/or multifactorial mechanisms
Post-capillary PH	PAPm ≥ 25 mmHg PAWP > 15 mmHg	2. PH due to left heart disease 5. PH with unclear and/or multifactorial mechanisms
Isolated post-capillary PH (lpc-PH)	DPG < 7 mmHg and/or PVR ≤ 3 WU ^c	
Combined post-capillary and pre-capillary PH (Cpc-PH)	DPG ≥ 7 mmHg and/or PVR > 3 WU ^c	

DPG (diastolic pressure gradient) =
diastolic PAP - mean PAWP

Definitions	Characteristics	Clinical group(s)
Pre-capillary PH	mean PAP > 20 mmHg PAWP ≤ 15 mmHg PVR ≥ 3 WU	1. Pulmonary arterial hypertension 3. PH due to lung diseases or hypoxia 4. PH due to pulmonary artery obstructions 5. PH with unclear and/or multifactorial mechanisms
Isolated post-capillary PH (Ipc-PH)	mean PAP > 20 mmHg PAWP > 15 mmHg PVR < 3 WU	2. PH due to left heart disease 5. PH with unclear and/or multifactorial mechanisms
Combined pre- and post-capillary PH (Cpc-PH)	mean PAP > 20 mmHg PAWP > 15 mmHg PVR ≥ 3 WU	

- PAWP non è un numero costante, ma una variabile biologica influenzata da numerosi fattori come il bilancio di liquidi e la pressione intratoracica
- In molti pazienti con patologie del cuore sinistro è possibile trovare temporaneamente dei valori di PAWP < 15 mmHg per riduzione del post-carico con la terapia diuretica (Abraham WT. Lancet 2011;377:658-666)



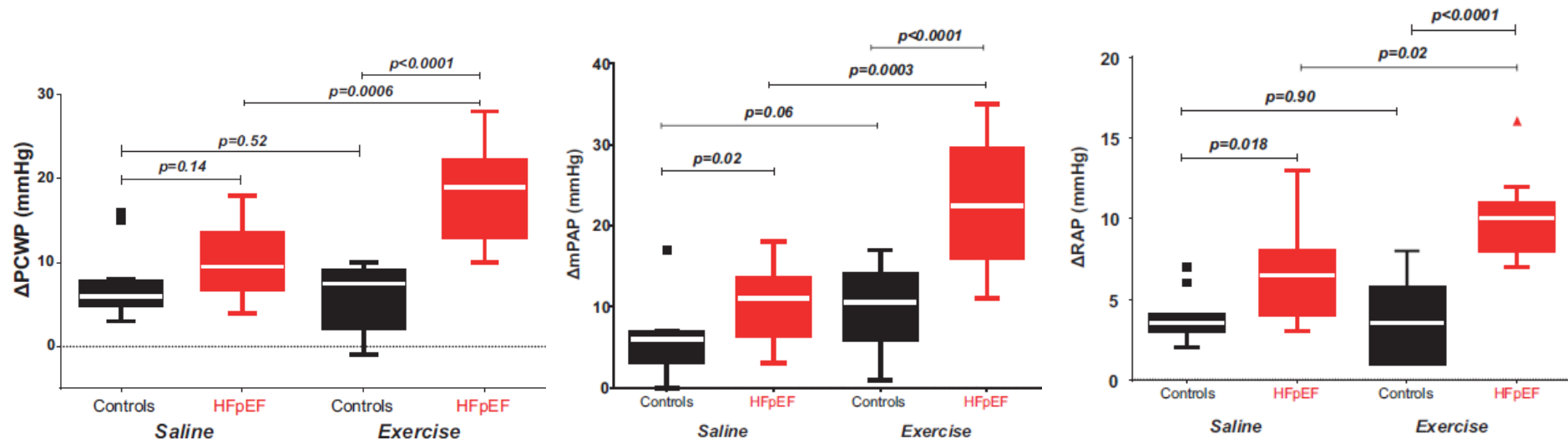
Si può effettuare una prova di riempimento per smascherare una disfunzione diastolica del ventricolo sinistro?

- alcuni dati suggeriscono che un bolo di 500 cc di liquidi ev in 5-10 minuti appare sicuro e potrebbe discriminare pazienti affetti da PAH da pazienti con IP secondaria a disfunzione diastolica dei Vsx

	Normal	PVH	OPVH	PAH	p-value
Subjects n	54	24	11	18	
Resting haemodynamics					
RAP mmHg	6±3	12±5	11±5	9±5	<0.0001 ^{#,†}
Mean PAP mmHg	18±4	40±11	35±10	44±8	<0.00001 ^{#,†}
PAWP mmHg	10±3	20±5	12±3	8±3	<0.00001 [†]
DWG mmHg	2±4	8±9	13±9	21±7	<0.00001 ^{#,†}
TPG mmHg	8±8	20±12	23±12	36±8	<0.00001 ^{#,†}
LVEDP mmHg	13±5	18±5	15±4	9±4	<0.00001 ^{#,†}
Cardiac output L·min ⁻¹	5.7±1.7	4.9±1.8	5.1±1.4	3.8±1.0	0.0006 [#]
Cardiac index L·min ⁻¹ ·m ⁻²	3.5±1.1	3.0±1.4	2.8±0.3	2.4±0.7	0.003 [#]
PVR Wood units	1.5±0.9	5.2±4.3	5.3±4.0	10.1±4.5	<0.00001 ^{#,†}
CAD %	35	33	30	15	NS
Haemodynamics after fluid challenge					
Subjects n			6	18	
RAP mmHg			15±7	12±4	NS
Mean PAP mmHg			38±6	48±7	0.003 [†]
PAWP mmHg			17±5	12±2	0.03 [†]
TPG mmHg			21±9	36±7	0.001 [†]
DWG mmHg			10±8	20±6	0.001 [†]
LVEDP mmHg			21±2	12±3	<0.00001 [†]
Cardiac output L·min ⁻¹			5.6±1.9	4.1±1.2	NS
ΔRAP			4±5	3±2	NS
Δmean PAP			3±7	0±5	NS
ΔPAWP			4±4	3±3	NS
ΔTPG			-2±6	-3±4	NS
ΔDWG			-2±5	-3±5	NS
ΔLVEDP			6±3	2±2	0.01 [†]
Δcardiac output			0.4±0.4	0.1±0.3	NS

Differential Hemodynamic Effects of Exercise and Volume Expansion in People With and Without Heart Failure

Mads J. Andersen, MD, PhD; Thomas P. Olson, PhD; Vojtech Melenovsky, MD, PhD;
Garvan C. Kane, MD, PhD; Barry A. Borlaug, MD



Conclusions—Exercise elicits greater pulmonary capillary wedge pressure elevation compared with saline in HFpEF but not controls, suggesting that hemodynamic stresses beyond passive stiffness and increased venous return explain the development of pulmonary venous hypertension in HFpEF. Exercise testing is more sensitive than saline loading to detect hemodynamic derangements indicative of HFpEF.

Quando misurare la PAWP?

- Secondo le linee guida attuali, la PAWP deve essere misurata a fine espirazione quando le pressioni intra-toraciche sono uguali alla pressione atmosferica
- Diversi studi hanno dimostrato errori diagnostici con tale metodica

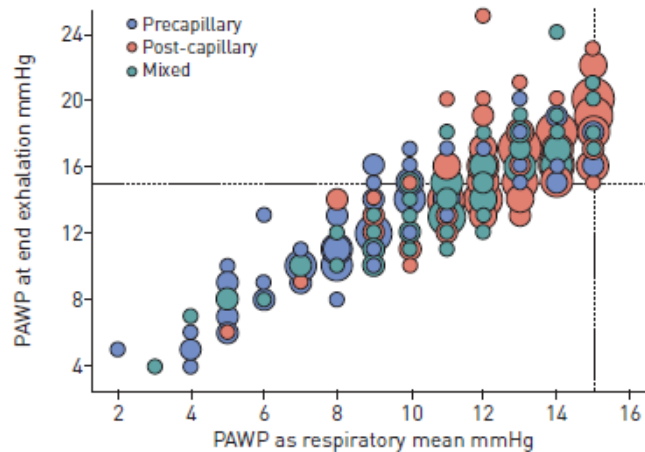


FIGURE 4 Potential for misclassification of pulmonary hypertension with reliance on end-expiratory pulmonary arterial wedge pressure (PAWP). Distribution of PAWP at end exhalation versus as calculated by the respiratory mean according to clinical phenotype. Larger circles represent identical observations in multiple patients. Blue circles above 15 mmHg represent phenotypically pre-capillary patients who would have been misclassified as having pulmonary venous hypertension using end-expiratory PAWP. Reproduced from [30] with permission from the publisher.

LeVarge BL. Eur Respir J 2014; 44: 425–434

Nei pazienti con pneumopatie, a causa dei cambiamenti abnormi delle pressioni intra-toraciche durante le fasi respiratorie, si suggerirà con le nuove linee guida una media di diversi valori di PAWP misurati indipendente dalle fasi del ciclo respiratorio

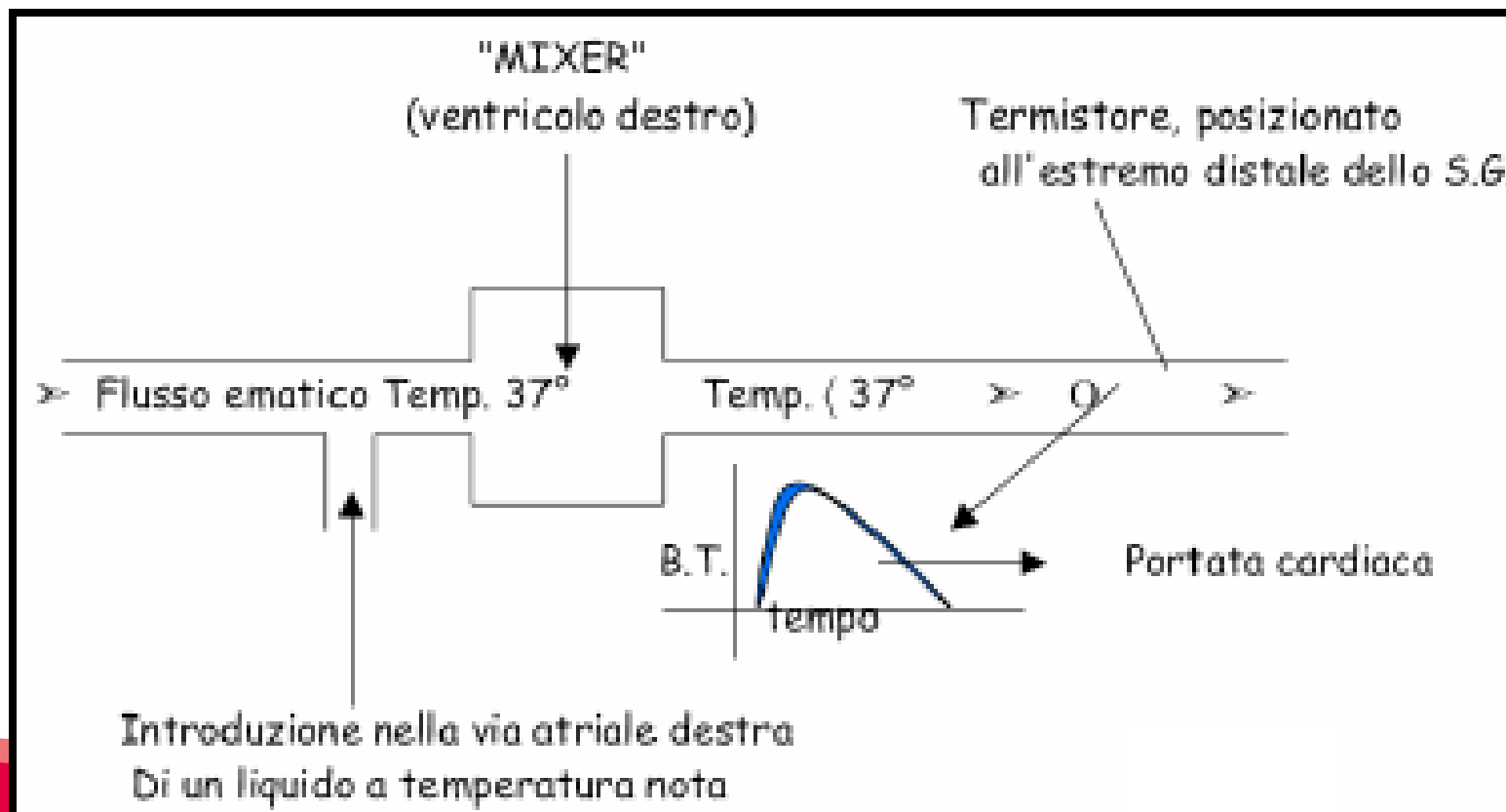
“The term PAH describes a group of PH patients characterized haemodynamically by the presence of pre-capillary PH, defined by a pulmonary artery wedge pressure (PAWP) ≤ 15 mmHg and a PVR ≥ 3 Wood units (WU) in the absence of other causes of precapillary PH such as PH due to lung diseases, CTEPH or other rare diseases”

Le PVR sono state incluse nella definizione della PAH (con unità di misura standardizzata: Wood Units) per le seguenti ragioni:

- sottolineare l'importanza di avere una conferma diagnostica emodinamica
- calcolare il CO
- ridurre la possibilità che pazienti con patologia del cuore sinistro vengano classificati come pazienti affetti da PAH

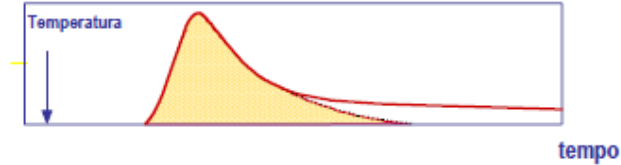
Calcolo della gittata cardiaca

Attraverso metodo della **TERMODILUIZIONE**: le variazioni di temperatura del sangue -registrate all'estremità distale del catetere in seguito all'iniezione rapida di soluzione fredda- sono proporzionali alla gittata cardiaca



Calcolo della gittata cardiaca

Equazione di Stewart-Hamilton



$$C.O. = \frac{V_i \cdot (T_b - T_i) \cdot K}{\Delta T_b \cdot dt}$$

V_i = volume iniettato

T_b = temperatura del sangue rilevata dal termistore

T_i = temperatura della soluzione iniettata

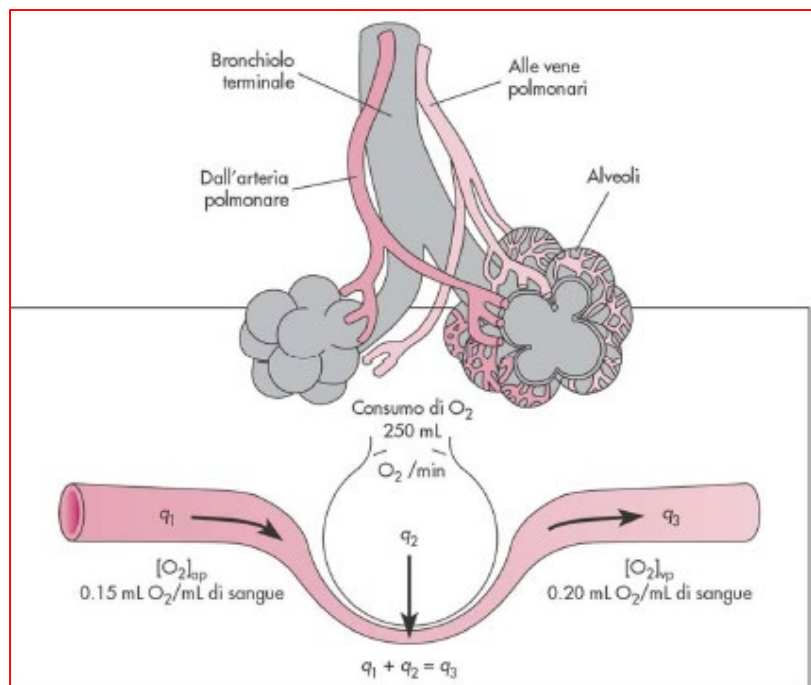
K = costante

$\Delta T_b \cdot dt$ = gradiente della temperatura del sangue nell'unità di tempo

- 10 cc di soluzione fredda in circa 5 sec a pressione costante
- Tre misurazioni riproducibili
- CI: CO/superficie corporea
- Affidabile anche in pazienti con CO molto ridotto e/o insufficienza tricuspidalica severa
- Inaccurato in pazienti con shunt cardiaci

Calcolo della gittata cardiaca

Attraverso **METODO DI FICK**, che non è altro che un'applicazione del principio di conservazione di massa secondo cui, la quantità di un indicatore (ossigeno), distribuita ai tessuti dal sangue arterioso deve essere pari alla somma di quella che si ritrova nel sangue venoso misto e di quella trattenuta dai tessuti (VO_2)



Il consumo di ossigeno (VO_2) da parte dei tessuti è misurato attraverso la differenza tra la quantità di ossigeno inspirata e quella espirata.

Metodo limitato principalmente dalla difficoltà di ottenere misurazioni accurate del consumo di O_2 .

Indicazioni al Cateterismo Cardiaco Destro

- Confermare la diagnosi nelle forme di PAH e CTEPH
- **Esecuzione del test di vasoreattività nei casi selezionati**
- Determinare la severità
- Monitorare la risposta al trattamento
- Raccomandato nei gruppi 2 e 3 se vi indicazione al trapianto

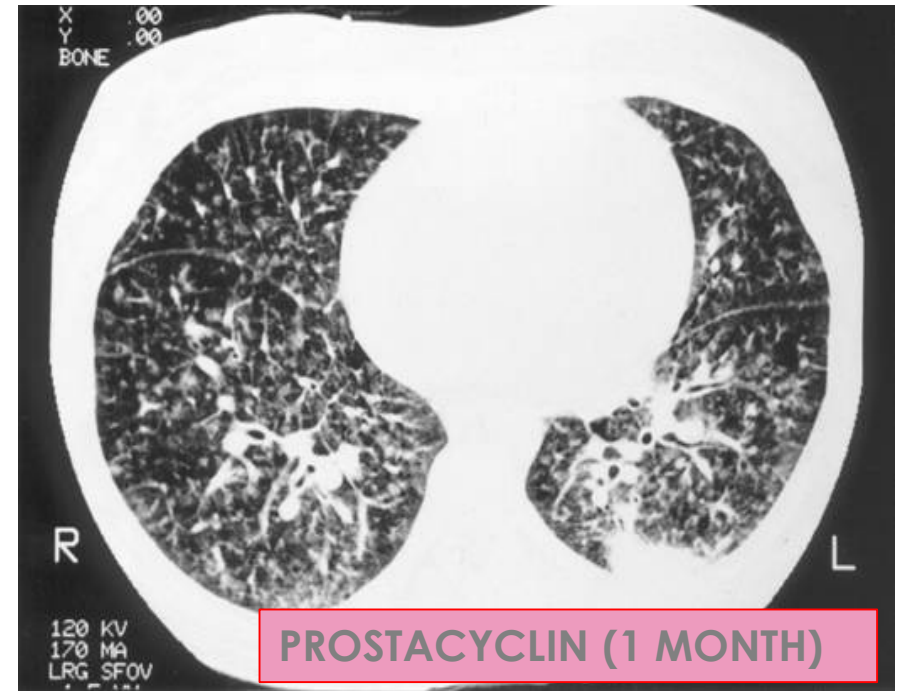
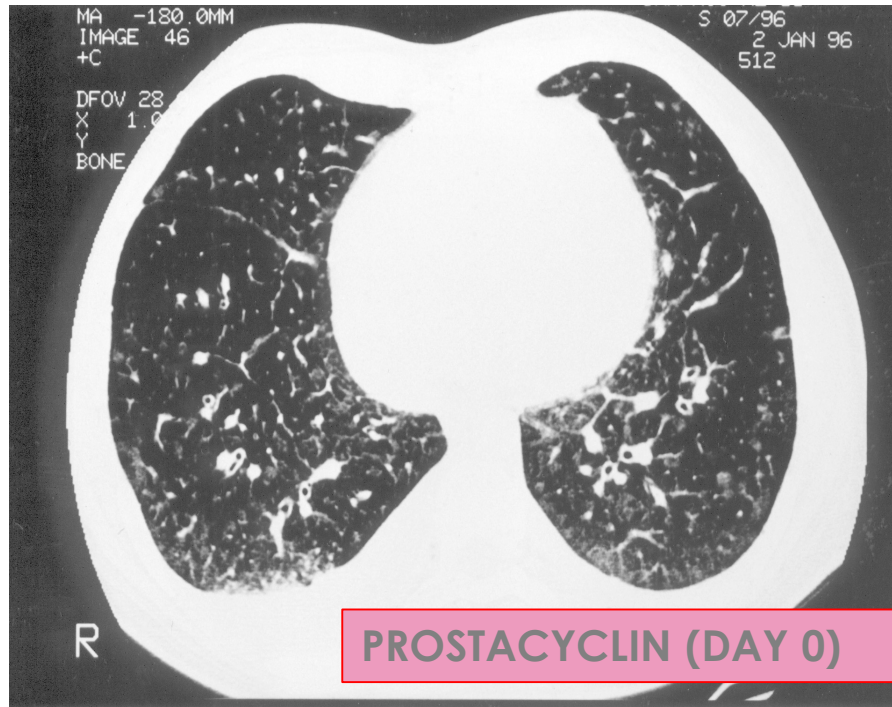
Test di Vasoreattività

Drug	Route	Half-life	Dose range ^d	Increments ^e	Duration ^f	Class ^a	Level ^b	Ref ^c
Nitric oxide	Inh	15–30 sec	10–20 ppm	-	5 min ^g	I	C	4,5
Epoprostenol	i.v.	3 min	2–12 ng/kg/min	2 ng/kg/min	10 min	I	C	4,6
Adenosine	i.v.	5–10 sec	50–350 µg/kg/min	50 µg/kg/min	2 min	IIa	C	7
Iloprost	Inh	30 min	5–20 µg	-	15 min	IIb	C	8

- Positivo: riduzione della PAP media ≥ 10 mmHg che raggiunge un valore assoluto ≤ 40 mmHg associata ad incremento o ad assenza di variazione della gittata cardiaca (solo il 10% di pz rispetta questi criteri)
- Indicato in pazienti con IAPI, IAP ereditaria e IAP associata all'assunzione di anoressizzanti per individuare coloro che possono essere trattati con CCB ad alte dosi

Test di Vasoreattività

- Non indicato nelle forme associate a malattie del connettivo: non è stata documentata efficacia dal trattamento con CCB (Sitbon, Circulation 2005)
- Non indicato nei pazienti con disfunzione ventricolare avanzata (CI <2 e/o NYHA IV) per l'elevato rischio dell'effetto inotropo negativo dei CCB
- Attenzione ai pazienti affetti da patologia veno-occlusiva:



Humbert et al. Am J Respir Crit Care Med 1998
Resten et al. Radiology 2002

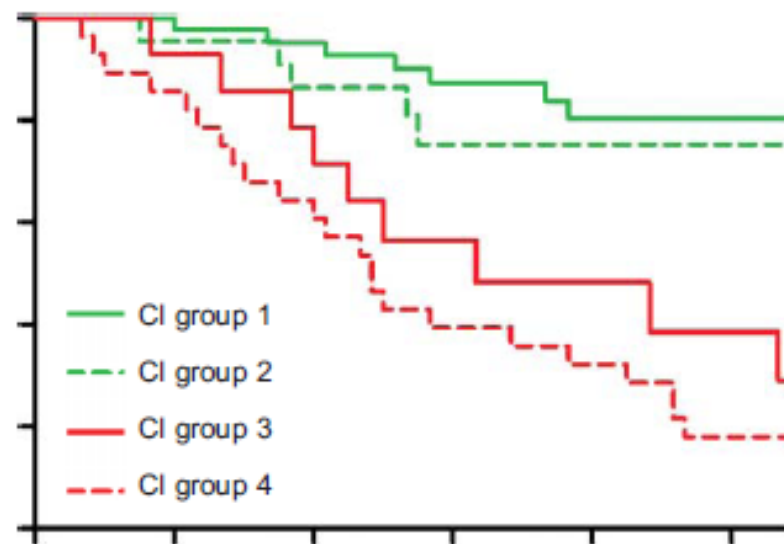
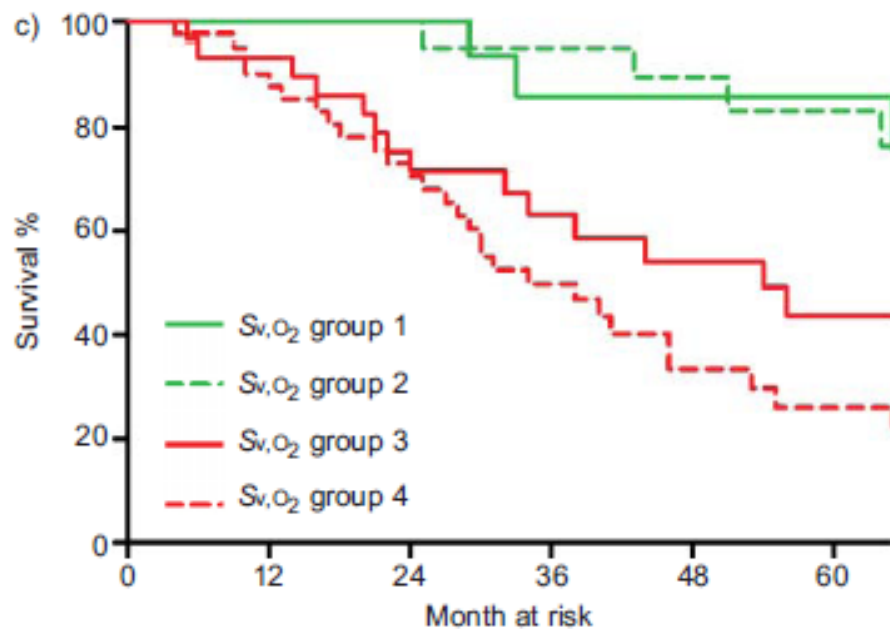
Indicazioni al Cateterismo Cardiaco Destro

- Confermare la diagnosi nelle forme di PAH e CTEPH
- Esecuzione del test di vasoreattività nei casi selezionati
- **Determinare la severità**
- Monitorare la risposta al trattamento
- Raccomandato nei gruppi 2 e 3 se vi indicazione al trapianto

Determinants of prognosis ^a (estimated 1-year mortality)	Low risk <5%	Intermediate risk 5–10%	High risk >10%
Clinical signs of right heart failure	Absent	Absent	Present
Progression of symptoms	No	Slow	Rapid
Syncope	No	Occasional syncope ^b	Repeated syncope ^c
WHO functional class	I, II	III	IV
6MWD	>440 m	165–440 m	<165 m
Cardiopulmonary exercise testing	Peak VO ₂ >15 ml/min/kg (>65% pred.) VE/VCO ₂ slope <36	Peak VO ₂ 11–15 ml/min/kg (35–65% pred.) VE/VCO ₂ slope 36–44.9	Peak VO ₂ <11 ml/min/kg (<35% pred.) VE/VCO ₂ slope ≥45
NT-proBNP plasma levels	BNP <50 ng/l NT-proBNP <300 ng/l	BNP 50–300 ng/l NT-proBNP 300–1400 ng/l	BNP >300 ng/l NT-proBNP >1400 ng/l
Imaging (echocardiography, CMR imaging)	RA area <18 cm ² No pericardial effusion	RA area 18–26 cm ² No or minimal, pericardial effusion	RA area >26 cm ² Pericardial effusion
Haemodynamics	RAP <8 mmHg CI ≥2.5 l/min/m ² SvO ₂ >65%	RAP 8–14 mmHg CI 2.0–2.4 l/min/m ² SvO ₂ 60–65%	RAP >14 mmHg CI <2.0 l/min/m ² SvO ₂ <60%

The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension

N. Nickel, H. Golpon, M. Greer, L. Knudsen, K. Olsson, V. Westerkamp, T. Welte and M.M. Hoeper



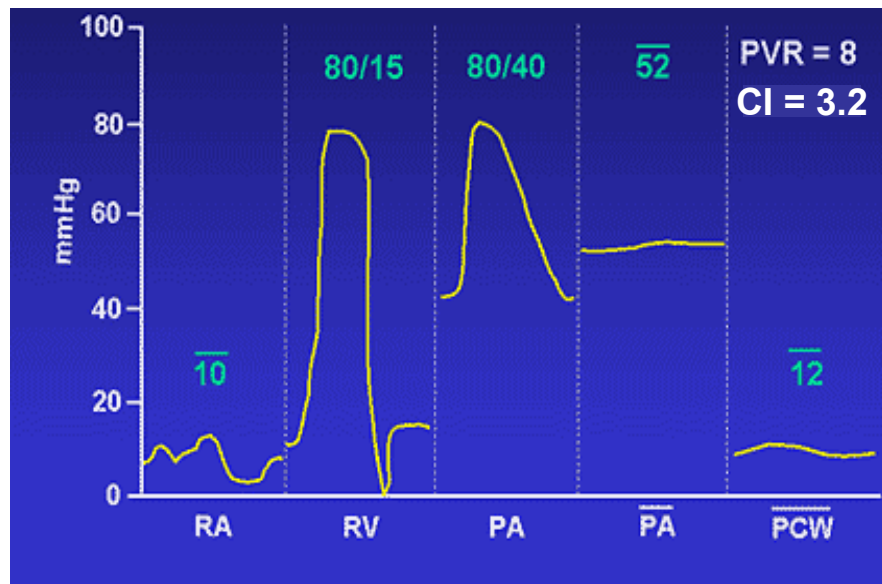
Indicazioni al Cateterismo Cardiaco Destro

- Confermare la diagnosi nelle forme di PAH e CTEPH
- Esecuzione del test di vasoreattività nei casi selezionati
- Determinare la severità
- **Monitorare la risposta al trattamento**
- Raccomandato nei gruppi 2 e 3 se vi indicazione al trapianto

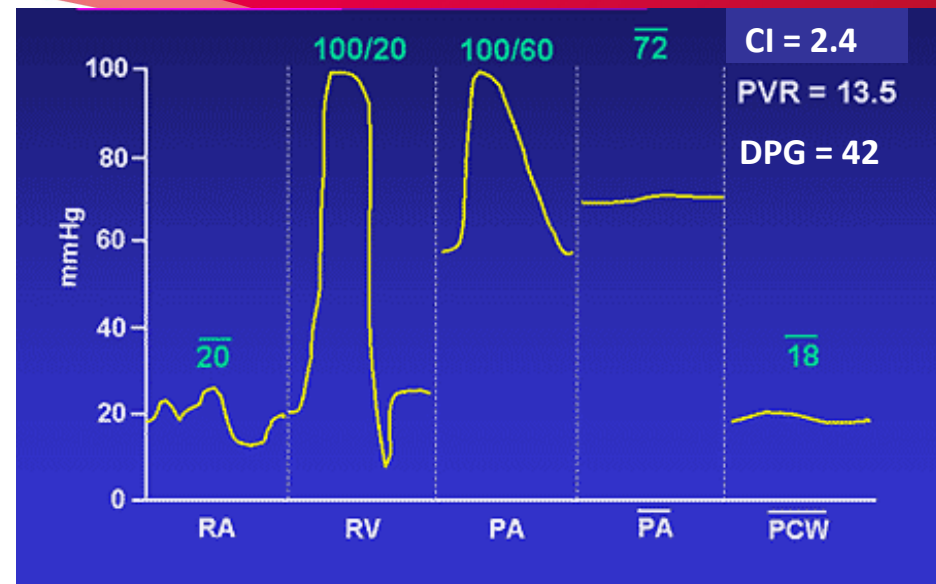
Macitentan and Morbidity and Mortality in Pulmonary Arterial Hypertension

Table S5. Treatment effect of macitentan on cardiac hemodynamic variables from baseline to month 6

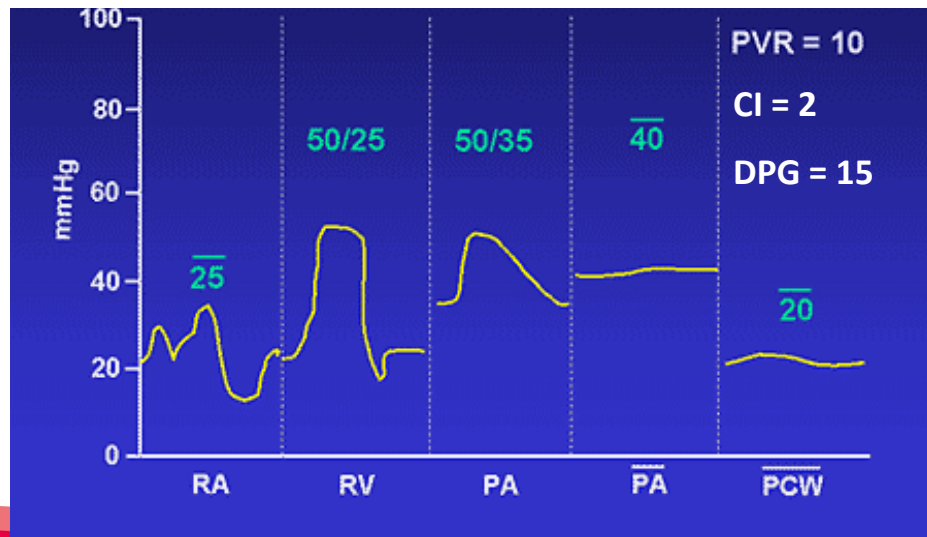
	Placebo N=50	Macitentan 3 mg N=47	Macitentan 10 mg N=48
Pulmonary vascular resistance			
Baseline – dyn·sec/cm ⁵			
Mean value (min, max)	886 (259, 3390)	945 (250, 2317)	907 (254, 2779)
Month 6 – dyn·sec/cm ⁵			
Mean value (min, max)	1042 (164, 3409)	736 (71, 2308)	680 (158, 2813)
Ratio month 6/baseline (%)			
Geometric mean (95% CI)	115.8 (104.7, 128.1)	76.9 (69.8, 84.6)	71.3 (62.4, 81.4)
Treatment effect versus placebo	-	66.4 (56.6, 77.8)	61.5 (51.0, 74.3)
Ratio of geometric mean (%) (97.5% CI)			
Cardiac index			
Baseline – L/min/m ²			
Mean value (min, max)	2.54 (1.31, 4.54)	2.34 (1.13, 5.15)	2.63 (1.20, 6.24)
Month 6 – L/min/m ²			
Mean value (min, max)	2.21 (1.06, 3.89)	2.69 (1.26, 5.59)	2.93 (1.46, 5.11)
Change from baseline – L/min/m ²			
Arithmetic mean (min, max)	-0.33 (-2.53, 0.44)	0.36 (-0.81, 1.76)	0.30 (-2.97, 1.99)
Treatment effect versus placebo	-	0.69 (0.40, 0.97)	0.63 (0.28, 0.97)
Mean (97.5% CI)			
CI: confidence interval			



Paziente con PAH compensata



Paziente con PAH scompensata



Paziente con end-stage PAH

