



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
Facultad de Medicina
División de estudios de Posgrado

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA
“IGNACIO CHÁVEZ”

**Correlación de la presión auricular derecha con el
deterioro de la función sistólica ventricular
derecha en pacientes con hipertensión arterial
pulmonar idiopática**

**TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
CARDIOLOGIA**

PRESENTA:

Dr. Luis Alonso González Tapia

ASESOR:

Dra. Nayeli Guadalupe Zayas Hernández

Ciudad de México, a 29 de julio de 2016.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Facultad de Medicina

División de Estudios de Postgrado e Investigación

Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

AUTORIZACIONES



Dr. Juan Verdejo Paris Dirección de
Director de Enseñanza Enseñanza

Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

Dra. Nayeli Guadalupe Zayas Hernández

Médico Adjunto del Servicio de Cardioneumología - Asesor
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

Dr. Luis Alonso González Tapia

Residente de tercer año de Cardiología – Tesista
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

AGRADECIMIENTOS

Doy gracias a DIOS por que una vez más fue Su voluntad el lugar que habite;

Por el sustento diario;

Porque nunca conocí el cansancio;

A mi Familia por su contribución infinita e incalculable en el desenlace de todos los pasos que he seguido...por ustedes...

A todos los Residentes quienes con su esfuerzo, dedicación, entusiasmo e inagotable deseo de servir a los pacientes lograron que cada día valiese la pena...los admiro...

A todos nuestros pacientes... ustedes son el significado de nuestra existencia...

Abreviaturas

HAP: hipertensión arterial pulmonar.

VD: ventrículo derecho.

AD: aurícula derecha.

PSAP: presión sistólica de la arteria pulmonar.

OMS: organización mundial de la salud.

HAPi: hipertensión arterial pulmonar idiopática.

HAPh: hipertensión arterial pulmonar heredable.

HAPd: hipertensión arterial pulmonar inducida por drogas y toxinas.

HAPa: enfermedades asociadas a hipertensión arterial pulmonar.

FAC: cambio fraccional de áreas.

TAPSE: movimiento anular de excursión sistólica de la tricúspide.

VCI: vena cava inferior.

FEVD: fracción de expulsión del ventrículo derecho.

RVP: resistencias vasculares pulmonares.

ÍNDICE

Información general del proyecto	5
Desarrollo del proyecto	6
Planteamiento del problema	15
Justificación	15
Hipótesis	16
Objetivo	16
Material y métodos	17
Criterios de inclusión y exclusión	18
Material y métodos	17
Análisis estadístico	19
Resultados	20
Resultados de regresión logística	25
Discusión	26
Conclusiones	28
Bibliografía	29

Información General Del Proyecto

Tema:

Correlación de la presión auricular derecha con el deterioro de la función sistólica ventricular derecha en pacientes con hipertensión arterial pulmonar idiopática.

Financiamiento:

Recursos existentes en el hospital.

Investigadores:

1. **Luis Alonso González Tapia**, médico internista, residente tercer año de cardiología Instituto Nacional de Cardiología
RFC: GOTL831216
Email: alonso_gt@outlook.com
Celular. 5543617108

2. **Dra. Nayeli Guadalupe Zayas Hernández**, medicina interna, terapia intensiva, especialista en Cardioneumología. Adjunto del Instituto Nacional de Cardiología.
Email:zayas_hng@hotmail.com
Celular. 5544429416

Director de Enseñanza en el Instituto Nacional de Cardiología:

Dr. Juan Verdejo Paris.

Inicio Protocolo:

Diciembre2015

Terminación Protocolo:

Julio 2016

Desarrollo Del Proyecto

Correlación de la presión auricular derecha con el deterioro de la función sistólica ventricular derecha en pacientes con hipertensión arterial pulmonar idiopática

Introducción:

La mayoría de enfermos con hipertensión arterial pulmonar (HAP) no claudica por la elevación de la presión pulmonar, ni por la vasculopatía asociada que interfiere con el intercambio de gases sino por la disfunción progresiva de la función sistólica del ventrículo derecho (VD). Desfavorablemente la función ventricular derecha es vista como un evento de menor importancia y final(1). Parte de la disfunción ventricular derecha puede explicarse por sus características anatómicas cambiantes. Mientras que en la etapa fetal el VD es hipertrófico, sometido a una alta resistencia vascular pulmonar con bajo flujo sanguíneo, al nacimiento se produce una transición brusca con la exposición de su función a un circuito pulmonar de alto flujo y de baja resistencia que modifica la pared ventricular hipertrófica por una pared delgada intolerante a la sobrecarga de presión.

Los conceptos históricos de la función ventricular derecha han cambiado desde Galeno en donde el VD se consideraba una simple vía de paso, hasta el rol actual en donde el VD se desempeña su función básica en la circulación pulmonar y en la función de interdependencia con el ventrículo sistémico.

Descripción de la contribución del atrio derecho en la función ventricular derecha

La aurícula derecha (AD) es una estructura dinámica que tiene el rol principal de asistir en el llenado del VD a una baja presión con el objeto de prevenir el edema periférico y la congestión hepática. Sus tres principales componentes son la función de reservorio con almacén del retorno venoso con válvula tricúspide cerrada con liberación de su contenido una vez abierta la válvula tricúspide (función de conducción), y la función de contracción en la diástole tardía para el llenado final del VD (2).

El estudio fisiopatológico de la función de la AD con la función ventricular está confinado a estudios limitados y escasos (3). Esta situación se explica por la dificultad de su evaluación ya su arquitectura es amorfa y el estudio de su integración con el VD, el flujo coronario y venoso es complejo.

Para entender la contribución de la AD en la función ventricular derecha se han realizado en forma experimental los escenarios en donde las cámaras derechas se someten tanto a la sobrecarga volumétrica como de presión.

Mediante la relación de curvas de presión-volumen obtenidas en un modelo animal (cerdos) de sobrecarga volumétrica aguda (insuficiencia tricuspídea) se destacó que la función de bomba atrial quedo abolida, demostrado por una completa ventricularización del atrio derecho (4).

En lo referente a la sobrecarga de presión, se realizó un modelo animal (perros) con ligadura por bandaje de la arteria pulmonar, en dos escenarios: 1) sobrecarga leve (36% de incremento de la presión sistólica del ventrículo derecho) y 2) sobrecarga importante (250% de incremento) con un seguimiento a 10 semanas. El análisis se realizó con resonancia magnética. Se concluyó que sólo con la sobrecarga importante disminuyó en 62% la función circunferencial del ventrículo derecho principalmente en su porción anterior, destacando que su llenado se volvió dependiente de la función atrial derecha, con incremento de su función de conducción, disminución de la función de reservorio y sin cambios en la función de bomba. Estos mecanismos compensatorios ocurrieron antes del desarrollo de dilatación de cavidades (5). Cuando esta función de contracción atrial se estudió a 3 meses mediante cateterismo e igualmente en modelo animal (perros) se determinó que en presencia de afección diastólica y sobrecarga de presión la contracción atrial se incrementó, el atrio se volvió distensible, por lo tanto su respuesta compensadora aparenta jugar un papel importante en la contención de la falla derechas (3).

En humanos un estudio de 66 pacientes con hipertensión pulmonar y presión sistólica de la pulmonar mayor de 30mmHg, la fuerza de eyección atrial derecha se incrementó en relación al aumento de volumen atrial derecho (mecanismo de Frank-Starling) y correlaciono con el incremento de la presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) (6).

Los cambios fisiopatológicos de adaptación AD en la hipertensión pulmonar crónica impactan profundamente en la función de reservorio y conducción que deterioran el

llenado y gasto del VD. En esta condición hemodinámica la AD se ajusta y actúa más como reservorio que conducto. Aunque la información para documentar estas teorías es limitada (2).

Definición de hipertensión arterial pulmonar(7)

La HAP se define como el incremento de la presión media pulmonar por encima de 25 mmHg en reposo y calculada por cateterismo cardiaco derecho. Asimismo debe ser caracterizada como precapilar cuando la presión de enclavamiento pulmonar es menor de 15mmHg con resistencias vasculares pulmonares mayor de 3 unidades Wood y este grupo deberá ser diferenciado de los secundarios a enfermedades por cardiopatía izquierda, pulmonares o asociados a hipoxia, de la tromboembolia crónica y la relacionada a mecanismos multifactoriales.

La clasificación actual de la hipertensión pulmonar categoriza 5 grupos según la Organización Mundial de la Salud (OMS):

Grupo 1. Hipertensión arterial pulmonar 1.1 Idiopática (HAPi). 1.2 Heredable (HAPh). 1.3 Inducida por drogas y toxinas (HAPd). 1.4 Asociada a enfermedades del tejido conectivo (ETC), infección por VIH, hipertensión portal, cardiopatías congénitas, esquistosomiasis (HAPa).
Grupo 2. Hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatía izquierda.
Grupo 3. Hipertensión pulmonar secundaria a enfermedades pulmonares/hipoxia.
Grupo 4. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica y otras obstrucciones de arterias pulmonares.
Grupo 5. Hipertensión pulmonar de mecanismo desconocido y/o multifactorial.

Las estimaciones de las prevalencias de HAP y HAP idiopática (HAPI) son de 15 y 5,9 casos/millón de adultos respectivamente. Según los registros, aproximadamente la mitad de los pacientes con HAP tienen HAPI, HAPh o HAPd.

En el subgrupo de enfermedades asociadas a HAP (HAPa), la causa más importante es la ETC, particularmente la esclerosis sistémica.

La HAPi es una enfermedad esporádica, sin relación con una historia familiar de HAP ni un factor desencadenante conocido. Mientras que la media de edad de los pacientes con HAPi según el primer registro (1981) de los Institutos Nacional de Salud de Estados Unidos, era 36 años, actualmente la HAP se diagnostica con una media de entre 50 y 65 años. El predominio es femenino y la supervivencia ha mejorado con el transcurso del tiempo desde el inicio de la terapéutica dirigida.

El diagnóstico requiere un alto grado de sospecha debiéndose realizar un exhausto diagnóstico diferencial y este deberá ser confirmado mediante cateterismo cardíaco derecho. La mayor parte de los síntomas de la HAP se relacionan con la disfunción sistólica progresiva del VD y destacan principalmente la disnea, angina, debilidad y síncope. Las manifestaciones clínicas de congestión venosa sistémica son eventos tardíos. Los signos físicos incluyen la elevación paraesternal izquierda baja, un segundo ruido pulmonar intenso, el soplo de insuficiencia tricuspídea, así como las manifestaciones de congestión venosa sistémica (edema, hepatomegalia, ascitis) que son hallazgos tardíos y finalmente un soplo diastólico pulmonar por insuficiencia de la válvula pulmonar. El electrocardiograma es patológico a medida que avanza la enfermedad y sigue en contexto la P pulmonale, desviación del eje cardíaco a la derecha, los datos que sugieren hipertrofia ventricular derecha con sobrecarga sistólica y el bloqueo de rama derecha. Dentro de los fenómenos arrítmicos se destacan los supraventriculares y se destacan el flutter y la fibrilación atrial prevalentes hasta en un 25%. La radiografía de tórax es anormal en 90% de las veces, destacado por el abombamiento de la arteria pulmonar y la dilatación del atrio derecho. Debe recalarse que estos datos no tienen correlación estricta con la severidad de la enfermedad. En cuanto al ecocardiograma(8) el estudio de la función sistólica del VD estriba en la determinación de su función global mediante el cambio fraccional de áreas (FAC) que ha demostrado puede correlacionar con el análisis de la

función del VD por resonancia magnética. La FAC se obtiene de las áreas obtenidas mediante planimetría y expresada en %, donde el valor mayor de 35% se considera normal y representa (9).

El análisis de la función longitudinal que refleja la contracción del VD por sus fibras dominantes y profundas, esta puede evaluarse mediante el movimiento anular de excursión sistólica de la tricúspide (TAPSE) que se considera como normal cuando es mayor de 16mm. La velocidad de este movimiento se evalúa mediante el análisis tisular y se representa por la S'Tricuspídea que se considera normal cuando es mayor de 10 cm/segundo.

Estas medidas obtenidas por 2D no representan la contracción completa del VD, de hecho la FAC obvia la contribución del tracto de salida del VD y en efecto analiza la función tanto circunferencial y longitudinal del VD, en cuanto a la TAPSE obvia la contribución septal y de pared libre del VD. En los casos de hipertensión arterial pulmonar la TAPSE y S'T se consideran habitualmente preservadas con FAC francamente anormal (10). Destacamos que el estándar de oro es el eco 3D pero su disponibilidad es baja fuera de los centros de gran concentración.

El índice de TEI es una medida no volumétrica que mide la función global del VD (representa a la función sistólica y diastólica). Es la relación del tiempo isovolumétrico con el tiempo de expulsión ventricular. El punto de referencia límite es de 0.40 por doppler y de 0.55 por doppler tisular.

En el diagnóstico de HAP el ecocardiograma debe realizarse siempre que se sospeche hipertensión pulmonar y en general no se considera como parámetro útil para tomar decisiones. Como medida básica se determina la probabilidad de hipertensión pulmonar mediante el análisis de la velocidad pico del flujo de insuficiencia tricuspídea, para definir una presión sistólica de la arteria pulmonar de alta probabilidad (+3.4 m/s) en conjunto con la estimación de la presión auricular derecha (7). En fin la función ventricular derecha y su evolución no se

consideran parámetros necesarios para modificar la terapéutica y solo son propuestos para establecer la probabilidad de HAP, para dictar el diagnóstico diferencial y para dictar el requerimiento de un cateterismo derecho.

La presión de la aurícula derecha se estima mediante ecocardiografía por el diámetro de la vena cava inferior (VCI) y su grado de colapso después de la inspiración. La medida basal se realiza en espiración y a 0.5 a 3 cm proximal a la entrada del atrio derecho. Las guías internacionales han simplificado el algoritmo y se estima la presión atrial derecha de la siguiente manera y solo se destaca que el escenario intermedio de presión auricular no cumple alguno de los criterios de normal o presión elevada (11):

Variable	Normal 0-5 (3) mm Hg	Intermedio 5-10(8) mm Hg	Alto 15 mm Hg
Diámetro VCI	Menor o igual a 2.1 cm	Puede ser mayor o menor de 2.1 cm	Mayor de 2.1 cm
Colapso con inspiración	Más del 50%	Puede ser mayor o menor del 50%	Menos del 50%

Estudios de la presión AD y variables ecocardiográficas en hipertensión arterial pulmonar

La presión elevada de la AD por cateterismo derecho se ha definido como un factor independiente de mortalidad. Los estudios iniciales demostraron una correlación modesta de la presión invasiva y no invasiva determinada mediante ecocardiograma. Es así que en un estudio retrospectivo de 121 paciente con HAP con diagnóstico confirmado con cateterismo derecho y con seguimiento ecocardiográfico, se determinó si la presión elevada por ecocardiograma y de acuerdo a las guías internacionales estaba asociada a un incremento del riesgo de muerte o requerimiento de trasplante (12). El estudio se realizó en la clínica Mayo con pacientes obtenidos de una cohorte de 121 que cumplían los criterios

diagnósticos establecidos por la OMS para el grupo 1 de HAP. A los pacientes se determinó la presión auricular derecha tanto por las guías establecidas en 2005 (13) y en 2010 (11). La cohorte se siguió por alrededor de 1109 días en general y por 1366 días para los supervivientes. Sólo 105 pacientes tenían ecocardiograma al año con un tiempo promedio de 170 días. La edad promedio fue de 60 años y el 66% del género femenino. Todos sintomáticos en un 90% al momento del diagnóstico. A tres años de seguimiento se documentaron 42 muertes. Con supervivencia del 60%. Se estableció que la presión elevada de la AD con un riesgo de muerte o trasplante (RR 7,94; $P < 0.05$ para una AD con presión $> 15 \text{ mmHg}$ vs 5 mmHg con parámetros de guías establecidos en 2005 y con RR de 2.61; $P < 0.05$ para alta vs normal de la definición ASE 2010. En el análisis multivariado sólo la presión auricular estimada mayor de 15 mmHg se estableció como factor de riesgo. La supervivencia a 3 años fue del 76% para aquellos con presión de AD normal y de 50% para aquellos con presión AD alta. El análisis comparativo entre las definiciones 2005 y 2010 manifiesta que la clasificación 2005 sobre estima la presión AD en 24% comparado con el 9% (2010) pero con una mejor caracterización de la supervivencia con la definición 2005.

Previamente en 2002 Bustamante-Labarta et al (14) estudiaron 25 pacientes con edad promedio de 36 años y seguidos a 29 meses. Se evaluaron 11 variables ecocardiográficas y del análisis multivariado sólo el tamaño del AD y la insuficiencia tricuspídea (HR 1.10 IC al 95% (1.04-1.17) y HR 2.52 IC al 95% (1.01-6.3) $P = 0.001$ y $P = 0.047$ respectivamente) fueron factores independientes de muerte y trasplante.

En otro estudio Haddad F et al (15) analizaron la combinación de un score simple que combina los índices de función del VD y el tamaño de la AD como discriminador de riesgo para muerte o trasplante pulmonar. Se reclutaron pacientes de las cohortes de la universidad de Stanford y de VU. El seguimiento se realizó de aquellos pacientes incluidos en la corte de 1999 a 2009 y con diagnóstico de HAP. Se excluyeron aquellos con ecocardiograma no disponible y

aqueños con fibrilación auricular. Del resultado de 128 pacientes se excluyeron 11 por falta de ecocardiograma, pérdida de seguimiento, falla ventricular izquierda y enfermedad restrictiva pulmonar, el seguimiento fue de 5 años en promedio. Con resultados que determinaron el punto compuesto en 34 pacientes (36%) consistiendo en 26 muertes y 8 trasplantes pulmonares. La tasa de supervivencia fue al 1,3 y 5 años de 95, 89 y 81% respectivamente. En el análisis multivariado la FAC el tamaño de la AD y la presión arterial sistólica tuvieron una asociación independiente con el desenlace. Cuando se realizó la combinación de variables se encontró que es un buen discriminador con RH 0.76 (0.66-0.84) mejor que el discriminador del NIH con 0.59 (0.48-0.70) con $p=0.030$.

En cuanto a las variables de función ventricular derecha lo más importantes son el TAPSE el cuál se ha estudiado en un estudio de 63 pacientes donde consecutivo a la realización del cateterismo derecho se obtuvo la TAPSE por ecocardiograma. Como resultado se obtuvo que cuando es menor de 18 mm se asoció a mayor disfunción sistólica (índice cardiaco de 1.9 vs 2.7 L/min/m² y una FAC de 24 vs 33%) y relacionado con mayor volumen atrial derecho (17 vs 12.1 cm³/m²). La tasa de supervivencia a 1 a 2 años fue de 94 y 88% respectivamente en aquellos con TAPSE mayor de 18 o mayor versus 60-50% respectivamente cuando es menor de 18 mm. Además por cada mm de disminución de TAPSE el riesgo no ajustado de muerte incremento en 17% (HR 1.17; 95% IC 1.05-1.30; $p=0.006$) (16).

En lo referente a la tasa de progresión de la función ventricular derecho respecto a las resistencias vasculares pulmonares en aquellos que respondieron a l tratamiento se estudió en un cohorte de 110 pacientes y estudiado bajo resonancia magnética y caminata de 6 minutos, y medidas solo repetidas en 76 pacientes a un año del inicio de la terapia. De ello 2 pacientes fueron trasplantados, 13 pacientes murieron en el primer año y 17 personas murieron en los siguientes 47 meses. Al inicio la fracción de expulsión del VD (FEVD) y las resistencias vasculares pulmonares fueron predictores de mortalidad. En los siguientes 12 meses los cambios de las resistencias vasculares pulmonares

correlacionaron en forma moderada con la FEVD. Y finalmente se destaca que la FEVD se asocia con supervivencia pero los cambios de las resistencias vasculares pulmonares no correlacionaron y en 68% las resistencias vasculares pulmonares disminuyeron con el tratamiento. En 22% a pesar de la disminución de las resistencias vasculares se demostró disminución de la función ventricular y se asoció a peor pronóstico (17).

Finalmente se evaluó el significado pronóstico de la función del VD determinado por ecocardiograma al inicio o a la escalada de tratamiento en HAP(18). Se realizó en 81 pacientes consecutivos (33 vírgenes y 48 prevalentes) con realización de cateterismo derecho y ecocardiograma al inicio, a la escalada y repetido en 55 pacientes a los 4-12 meses. En el grupo 11 pacientes murieron y 7 perdieron seguimiento durante el primer año, 55 fueron reevaluados después de la terapia y en el seguimiento de 25 meses 9 pacientes murieron, en 7 disminuyó la clase funcional y 15 se mantuvieron sin cambios. Al inicio la TAPSE de 15 o mayor se asoció con disminución del riesgo de muerte o de deterioro clínico (HR 0.2; IC 0.1 a 0.6 $p=0.002$). En el análisis bivariado post hoc se consideraron los cambios de TAPSE y de la resistencias vasculares pulmonares (RVP), en donde la asociación de la disminución de las RVP sin cambio en la TAPSE no mostro significado estadístico (HR 2.32; 95% IC 0.72-7.44, $p=0.159$ vs no cambio de PVR y TAPSE).

Planteamiento Del Problema

Justificación:

La mayor parte de los enfermos con hipertensión arterial pulmonar desarrollan como evento final la disfunción progresiva del VD y este fenómeno se convierte en el pivote de la mayoría de los decesos. La situación es evidente para el Instituto Nacional de Cardiología (INC) que es un centro de tercer nivel de atención especializado en el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de enfermos con esta condición. Sin embargo no hemos definido los efectos de la disfunción progresiva de la función ventricular derecha en relación a la presión auricular derecha ni su correlación en el desarrollo de insuficiencia ventricular derecha ni tampoco que grupos de pacientes son los mayores afectados o si algunos de los fármacos aprobados para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar tiene efecto directo en evitar o no la progresión. Lo que justifica la identificación temprana de pacientes que pudiesen beneficiarse de nuevas estrategias de tratamiento o simplemente de un tratamiento más agresivo. Esto justifica la medición del cambio de función ventricular derecha en relación a la presión auricular derecha en portadores de hipertensión arterial pulmonar idiopática del grupo 1 según la OMS en base a:

1. La disfunción ventricular derecha es el evento final y pivote del deceso de los pacientes con hipertensión pulmonar por lo que su determinar la tasa de progresión en relación a los cambios de presión del atrio derecho, su persistencia o tasa de cambio marcaría nuevas pautas de investigación con la finalidad general de disminuir hospitalización, infecciones y costes adicionales.
2. Aún no está justificada la progresión del tratamiento en hipertensión pulmonar en la disfunción progresiva del ventrículo derecho si esto no conlleva disminución de la clase funcional.
3. No hemos determinado cuál es la tasa de progresión de la disfunción ventricular derecha en relación a la presión de la aurícula derecha y si

estos cambios tienen efectos adversos, en cuanto tiempo se producen o si los diferentes fármacos utilizados son igualmente efectivos en limitar este efecto.

4. Por tanto en nuestro hospital que atiende a una gran cantidad de enfermos debemos establecer cuáles son los efectos de esta correlación, ¿cuál es su tasa de progresión?, y si justificaría el inicio de un protocolo de comparación de tratamiento.

Hipótesis:

La hipertensión auricular derecha correlaciona con la tasa de disfunción ventricular derecha y en su inicio no siempre está relacionado con un cambio categórico de la clase funcional, por lo tanto la tasa de disminución de la función ventricular derecha (en función longitudinal, circunferencial, grado de insuficiencia tricuspídea y volúmenes ventriculares) correlaciona con la presión persistente inicial del atrio derecho, así como sus cambios en relación al tratamiento farmacológico. Lo que corresponde a que la persistente disfunción auricular derecha explica la progresión de la enfermedad y justificaría la terapia aditiva o diferente independientemente de la clase funcional.

Objetivos:

Observar, describir y determinar el cambio en la función del VD en relación a la presión de la aurícula derecha en los pacientes portadores de hipertensión arterial pulmonar idiopática del grupo I del servicio de Cardioneumología del Instituto Nacional de Cardiología.

Material y métodos:

Estudio

Por visión: Retrospectivo.

Por asignación: Directa.

Por tiempo: Retrolectivo.

Por diseño: Observacional.

Definición de las variables

Se obtendrán las variables ecocardiográficas al diagnóstico, a los 6 meses, al año y al último perfil de consulta.

Se obtendrán las variables de inicio en presiones de cateterismo derecho inicial y en los casos de reevaluación de respuesta al tratamiento o en los casos que fue repetido para valorar la modificación del tratamiento, con el objetivo de confirmar diagnóstico y de establecer el valor de la presión auricular derecha.

Las variables clínicas (congestión venosa sistémica, síncope, clase funcional de la OMS) se consignarán de inicio a los 6 meses, al año y al último evento de consulta mayor de 6 meses.

<u>Variable</u> <u>Ecocardiográfica</u>	Tipo	Definición operatoria	Unidad de medida
TAPSE	cuantitativa	Mayor o menor de 16mm	mm
Fracción de acortamiento	cuantitativa	Mayor de 35%	%
Anillo tricuspídeo	cuantitativa	Mayor de 35mm	mm
Velocidad de regurgitación tricuspídea (presión sistólica de la pulmonar)	cuantitativa	Mayor de 40mmHg	mmHg
Diámetro de la pared del ventrículo derecho	cuantitativa	Mayor de 5 mm	mm
Grado de insuficiencia tricuspídea	cualitativa	Leve Moderada Importante	
Diámetro de vena cava inferior y colapso	cuantitativa	Mayor o menor de 21mm Colapso mayor o menor de 50%	Normal Intermedio Alta
Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo	cuantitativa	Mayor de 50%	%

<u>Variables Clínicas</u>	Tipo	Definición operatoria	Unidad de medida
Edad	cuantitativa	-	-
Género	cualitativa	Hombre o mujer	-
Clase funcional de la OMS	cuantitativa	Con caminata de 6 minutos	I-II riesgo bajo III intermedio IV alto
Caminata de 6 minutos	cuantitativa	I-II + 440 metros III entre 165-440m IV menor a 165 m	metros
Síncope	cualitativa	Si o no	
Congestión venosa sistémica y falla del VD	cualitativa	Si o no	
Progresión de los síntomas	cuantitativa	Clase funcional por caminata de 6 minutos	

Criterios de inclusión

Ser paciente con diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar grupo 1 idiopático entre 2011-2014.

Pacientes con seguimiento mayor de 1 año y regular.

Mayores de 18 años.

Cualquier género.

Expediente completo.

Criterios de exclusión

Pacientes con hipertensión pulmonar no de grupo 1 e idiopático.

Pacientes con inestabilidad hemodinámica.

Paciente hospitalizado.

Pacientes sin seguimiento ecocardiográfico.

Metodología:

Se obtendrán las variables clínicas mediante la revisión de expedientes clínicos, con análisis de cateterismos derechos, ecocardiogramas de seguimiento, y descripción clínica de deterioro.

Análisis Estadístico:

Se realizó la prueba de distribución de variables con curtosis, asimetría y con la prueba de Shapiro Wilk para las variables que cumplieron distribución normal, se realizó el análisis de la media con la Prueba de T de student para informar los intervalos de confianza.

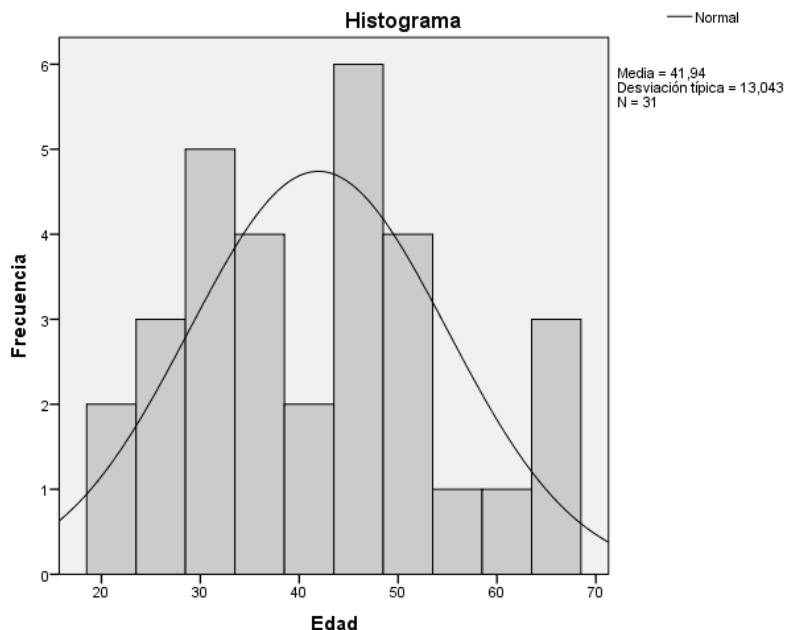
Para el análisis de la mediana de las variables que no cumplen la distribución normal se realizó la transformación logarítmica de las mismas para el cálculo de los intervalos de confianza y la mediana para posteriormente informar las mismas en sus valores de mediana geométrica e intervalos de confianza geométricos.

Se realizó prueba no paramétrica y paramétrica de Levene para determinar el cumplimiento de la homogeneidad de la varianza y se incluyeron en el análisis de relación de variables a las que cumplían el criterio de significancia con la prueba de Levene de >0.05 .

El análisis de relación de variables se realizó según la distribución de cada variable con pruebas paramétricas o no paramétricas según el caso.

Resultados:

Entre 2011-2014 de los pacientes ingresados al INC con diagnóstico de HAP se obtuvo un total de 62 pacientes de los cuales 48 correspondieron al grupo 1 establecido por la OMS, de ahí se excluyeron 9 por no tener seguimiento ni clínico ni ecocardiográfico, 6 por tener enfermedad del tejido conectivo, 1 por tener enfermedad relacionada a cardiopatía congénita, 1 paciente por tener neumopatía restrictiva asociada y un paciente por ser no nacido en México. Finalmente se obtuvieron para estudio 31 pacientes correspondientes al grupo 1 e idiopáticos. La edad promedio obtenida fue de 41 años \pm 13 años con la siguiente distribución:



En relación al género correspondió el 90.3% mujeres y 9.7% hombres.

Al ingreso los pacientes que tenían falla ventricular derecha o manifestaciones de congestión venosa sistémica correspondieron al 35%. Al año este incrementó a 58.1% del total.

En relación al género y en la correlación e variables no se estableció diferencia estadística entre el género y la frecuencia de falla cardíaca derecha ni al ingreso, ni al año ni en el análisis final $p \Rightarrow 0.05$. Lo mismo aconteció con el índice de masa corporal.

Variables ecocardiográficas que tuvieron distribución normal al ingreso al año y 2 años o más:

	95% Intervalo de confianza		
	Diferencia de medias	95% Intervalo de confianza	
		Inferior	Superior
TAPSE	15.732	14.17	17.29
TAPSE al año	15.433	13.55	17.31
TAPSE al 2do año	14.88613923	13.35248432	16.59594843
FACVD	29.355	26.00	32.71
FACVD al año	29.483	25.38	33.59
FACVD al segundo año	29.017	24.66	33.37
Presión AD al ingreso	8.682120523	7.369801834	10.2281199
Presión AD al año	11.000	9.50	12.50
Presión AD al 2do año	10.24668252	8.747083665	12.00337241
DDVD	47.871	44.15	51.59
DDVD al año	50.600	47.33	53.87
DDVD a dos años	52.500	46.33	58.67

La relación entre TAPSE y falla del VD al ingreso mostro significación estadística con un valor de $P=0.000$. Y con el establecimiento del nivel de TAPSE mayor o menor a 15 (al primer ecocardiograma) y de acuerdo al pronóstico de supervivencia establecido en otros estudios e independientes de la resistencias vasculares pulmonares se obtuvo que muestra correlación en el incremento de casos con manifestaciones de disfunción ventricular derecha y congestión venosa sistémica con $P=0.007$.

			Falla Derecha		Total
			No tuvo	si tuvo	
TAPSE	Menor de 15mm	Recuento	6	9	15
		% dentro de Falla Derecha	30.0%	81.8%	48.4%
	Mayor de 15 mm	Recuento	14	2	16
		% dentro de Falla Derecha	70.0%	18.2%	51.6%
Total		Recuento	20	11	31
		% dentro de Falla Derecha	100.0%	100.0%	100.0%

Cuando se realizó el análisis de seguimiento a 1 año continuó la correlación con incremento en número crudo de pacientes con falla y congestión venosa sistémica con una $P= 0.022$.

No se encontró correlación de variables entre la FAC y TAPSE con un $P=0.411$.

En cuanto a la relación de presión de AD en relación con TAPSE marco correlación estadística en relación al incremento de casos con falla derecha o congestión venosa sistémica a medida que incrementaba la presión AD y se determinaba la disminución de TAPSE con $P=0.046$, esto al año de seguimiento ecocardiográfico.

P=0.046			TAPSE		Total
			menor de 15mm	mayor de 15 mm	
Presión AD al año	5	Recuento	1	6	7
		% dentro de TAPSE	7.7%	35.3%	23.3%
	10	Recuento	4	6	10
		% dentro de TAPSE	30.8%	35.3%	33.3%
	15	Recuento	8	5	13
		% dentro de TAPSE	61.5%	29.4%	43.3%
Total		Recuento	13	17	30
		% dentro de TAPSE	100.0%	100.0%	100.0%

Esta correlación se mantuvo al segundo año de seguimiento con P=0.022.

La relación entre anillo tricuspídeo y falla del VD al ingreso, al año con una P=0.029.

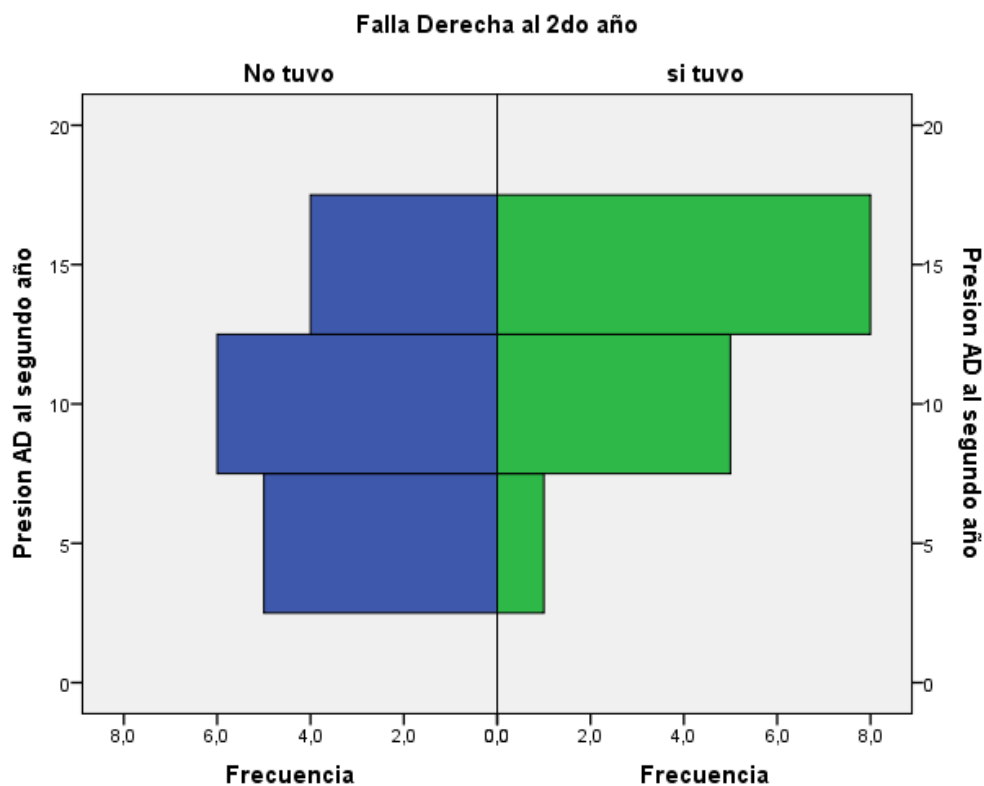
La relación entre PSAP y falla del VD tiene significancia estadística con P=0.007.

En el comparativo de segundo año la significancia estadística persistió para la TAPSE con P=0.000.

En cuanto a la presión auricular derecha muestra correlación estadística con una P=0.031 al segundo año de seguimiento.

Presión AD al segundo año y falla derecha al segundo año

			Falla Derecha al 2do año		Total
			No tuvo	si tuvo	
Presión AD al segundo año	5	Recuento	5	1	6
		% dentro de Falla Derecha al 2do año	33,3%	7,1%	20,7%
	10	Recuento	6	5	11
		% dentro de Falla Derecha al 2do año	40,0%	35,7%	37,9%
Total	15	Recuento	4	8	12
		% dentro de Falla Derecha al 2do año	26,7%	57,1%	41,4%
		Recuento	15	14	29
		% dentro de Falla Derecha al 2do año	100,0%	100,0%	100,0%



Resultados Del Análisis De Regresión Logística

Se realizó un análisis de regresión logística para determinar la participación de las variables ecocardiográficas que mostraron correlación y la relación de la presión de la aurícula derecha para predecir la falla cardiaca derecha.

Se realizaron análisis para asegurarse que no existía violación al asumir la linealidad, normalidad, multicolinealidad y homostacidad. En el primer bloque se introdujo TAPSE al ingreso en primera consulta y explica el 52% de la varianza en falla cardiaca derecha con R cuadrado de Nagelkerke: 0,523 P= 0.000, prueba de Hosmer y Lemeshow: 0,58 con un OR: 0.623 [intervalo de confianza al 95% de 0.413 a 0.938, P= 0.024]. En el segundo bloque al introducir PSPA al ingreso en primera consulta explica el 57% de la varianza de en la falla cardiaca derecha con R cuadrado de Nagelkerke: 0.57 P= 0.000, prueba de Hosmer y Lemeshow: 0.94, con un OR: 1.031 [intervalo de confianza al 95% de 0.98 a 1.080, P= 0.197].

Se realizaron análisis para asegurarse que no existía violación al asumir la linealidad, normalidad, multicolinealidad y homostacidad para la presión de AD. En el primer bloque se introdujo la presión de aurícula derecha al año de seguimiento y explican el 20% de la varianza en falla cardiaca derecha con R cuadrado de Nagelkerke: 0,196 P= 0.000, prueba de Hosmer y Lemeshow: 0,862 con un OR: 1.240 [intervalo de confianza al 95% de 1.008 a 1.525, P= 0.042].

Se realizaron análisis para asegurarse que no existía violación al asumir la linealidad, normalidad, multicolinealidad y homostacidad. En el primer bloque se introdujo presión de aurícula derecha al segundo año de seguimiento y explican el 18% de la varianza en falla cardiaca derecha con R cuadrado de Nagelkerke: 0,181 P= 0.048, prueba de Hosmer y Lemeshow: 0,751, con un OR: 1.24 [intervalo de confianza de 0.99 a 1.55, P= 0.056].

Consecutivo al segundo año de seguimiento no se establece % de predicción significativo para las variables ecocardiográficas.

Discusión

Los resultados principales de este estudio muestran que existe una relación de protección para el desarrollo de disfunción ventricular derecha cuando al inicio de la terapéutica se tiene un valor de TAPSE normal, esto podría establecerse que son el grupo con mejor respuesta de tratamiento y podría asegurar que con alta sospecha clínica y un diagnóstico oportuno sería un determinante de supervivencia con preservación de función longitudinal del ventrículo derecho.

Adicionalmente se observó que la disminución de la TAPSE durante el seguimiento correlaciona directamente con el desarrollo de disfunción ventricular derecha, de congestión venosa sistémica y que luce independiente del tratamiento. Esta situación contrasta con el reporte de Ghio S et al en donde el deterioro de la TAPSE predice peor pronóstico en supervivencia y que luce independiente aun cuando se asocia a disminución de las resistencias vasculares periféricas (considerado el efecto del tratamiento en HAP). Esto puede significar que la simple terapia vasodilatadora pulmonar en pacientes que ya han desarrollado disfunción ventricular derecha no es suficiente para mantener o para disminuir la tasa de disfunción ventricular, congestión venosa sistémica, lo que sugiere que requerimos nuevas estrategias de tratamiento que no se basen principalmente en el requerido y estricto cambio abrupto de clase funcional.

En relación a la presión auricular derecha encontramos que predice en 20% la tasa de desarrollo de insuficiencia ventricular derecha y congestión venosa al ingreso y al primer año de seguimiento y no correlaciona con el segundo año (de hecho ninguna de las variables correlaciona después del segundo año). Esto manifiesta nuevamente que la contribución del atrio derecho es esencial para mantener la función ventricular y que su deterioro desde el inicio además de la respuesta al tratamiento puede ser otro marcador pronóstico que sugiere cambios en la estrategia de tratamiento e que serían independientes de la clase funcional.

Esto contrasta con estudios previos como el de Haddad F et al donde la combinación de un score simple que combina los índices de función del VD y el tamaño de la AD como discriminador de riesgo para muerte o trasplante pulmonar fue mejor que el predictor clínico del NIH. También debe referirse como el estudio de Austin C y cols en donde la determinación no invasiva de la presión del atrio derecho predice supervivencia y este luce como un marcador útil no invasivo y de menor costo que el cateterismo derecho.

Es de todo conocido que la función del VD es crucial para la supervivencia de los pacientes con HAP, sin embargo no forma parte del algoritmo para la escalada de tratamiento en aquellos pacientes con HAP sin un cambio obvio de la clase funcional definida por caminata de 6 minutos. Si bien son pocos los estudios actuales y en los ya referenciados se ha determinado que el ecocardiograma puede mostrar un papel de cribado no invasivo, ampliamente disponible, de bajo costo y útil tanto para predecir supervivencia como el requerimiento de trasplante, y que de acuerdo a nuestro reporte una arma más para evaluar la respuesta al tratamiento y que puede convertirse en un objetivo terapéutico. Es cierto además que existen métodos con mejor correlación como lo podría ser la resonancia magnética aunque su disponibilidad es mucho menor que la del ecocardiograma.

Las variables que se utilizaron para este estudio se eligieron así por su comprobado valor clínico, su reproducibilidad, su fácil interpretación.

Finalmente esto debería abrir un campo de investigación para establecer objetivos terapéuticos cabales como podría ser la disminución de la presión auricular derecha en conjunto con incremento de TAPSE y de la FAC que determinarían un incremento de la función ventricular derecha y no simplemente valernos de la prueba de caminata de 6 minutos o de un interrogatorio clínico.

Así mismo este campo deberá explorarse en aquellos grupos de HAP diferentes al grupo 1 e idiopático que determinen su efectividad clínica y de adición farmacológica.

Conclusiones

La aurícula derecha hipertensa medida mediante ecocardiografía puede predecir hasta el 20% de varianza en la tasa de caída de función sistólica ventricular derecha y de congestión venosa sistémica al año de seguimiento ecocardiográfico y de toma de tratamiento apropiado en hipertensión arterial pulmonar del grupo 1 e idiopático con un OR: 1.240 [intervalo de confianza al 95% de 1.008 a 1.525, P= 0.042]. La TAPSE normal de ingreso y con seguimiento ecocardiográfico manifiesta un 52% de la varianza y muestra ser factor protector para el desarrollo de disfunción sistólica ventricular derecha o de congestión venosa sistémica OR: 0.623 [intervalo de confianza al 95% de 0.413 a 0.938, P= 0.024]. La presión sistólica de la arteria pulmonar no tiene significancia estadística para determinar la varianza OR: 1.031 [intervalo de confianza al 95% de 0.98 a 1.080, P= 0.197]. Después del segundo año de seguimiento no muestra significancia estadística OR: 1.24 [intervalo de confianza de 0.99 a 1.55, P= 0.056]. Después del segundo año de seguimiento ninguna de las variables muestra significado estadístico. Especulamos que la hipertensión de la aurícula derecha puede ser un marcador que explica la disfunción ventricular derecha y que puede convertirse en un objetivo terapéutico. Se requieren estudios prospectivos que validen y confirmen estas aseveraciones.

Bibliografía

1. Stone AC, Klinger JR. Pulmonary Hypertension. In: Hill NS, Farber HW, editors. Totowa, NJ: Humana Press; 2008. p. 93–125. Available from: http://dx.doi.org/10.1007/978-1-60327-075-5_6
2. D'Alto M, Scognamiglio G, Dimopoulos K, Bossone E, Vizza D, Romeo E, et al. Right heart and pulmonary vessels structure and function. *Echocardiography* [Internet]. 2015 Jan;32 Suppl 1:S3–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25244348>
3. Gaynor SL, Maniar HS, Bloch JB, Steendijk P, Moon MR. Right atrial and ventricular adaptation to chronic right ventricular pressure overload. *Circulation* [Internet]. 2005 Aug 30;112(9 Suppl):I212–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16159819>
4. Miller MJ, McKay RG, Ferguson JJ, Sahagian P, Nakao S, Come PC, et al. Right atrial pressure-volume relationships in tricuspid regurgitation. *Circulation* [Internet]. 1986 Apr 1;73(4):799–808. Available from: <http://circ.ahajournals.org/content/73/4/799.abstract>
5. Voeller RK, Aziz A, Maniar HS, Ufere NN, Taggar AK, Bernabe NJ, et al. Differential modulation of right ventricular strain and right atrial mechanics in mild vs. severe pressure overload. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* [Internet]. 2011 Dec;301(6):H2362–71. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3233814&tool=pmcentrez&render type=abstract>
6. Cioffi G, de Simone G, Mureddu G, Tarantini L, Stefanelli C. Right atrial size and function in patients with pulmonary hypertension associated with disorders of respiratory system or hypoxemia. *Eur J Echocardiogr* [Internet]. 2007 Oct;8(5):322–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16876482>
7. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. Guía ESC/ERS 2015 sobre diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. *Rev Española Cardiol* [Internet]. Elsevier; 2016 Feb 1;69(2):177.e1–177.e62. Available from: <http://www.revespcardiol.org/es/guia-esc-ers-2015-sobre-diagnostico/articulo/90447871/>
8. Lang RM, American Society of Echocardiography. ASE's comprehensive echocardiography. 913 p.
9. Anavekar NS, Gerson D, Skali H, Kwong RY, Kent Yucel E, Solomon SD. Two-Dimensional Assessment of Right Ventricular Function: An Echocardiographic?MRI Correlative Study. *Echocardiography* [Internet]. Blackwell Publishing Inc; 2007 May;24(5):452–6. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1540-8175.2007.00424.x>
10. Miller D, Farah MG, Liner A, Fox K, Schluchter M, Hoit BD. The relation between quantitative right ventricular ejection fraction and indices of tricuspid annular motion and myocardial performance. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004;17(5):443–7.
11. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al.

Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and t. J Am Soc Echocardiogr [Internet]. Elsevier; 2010 Jul 1 1 ;23(7):685–713; quiz 786–8. Available from: <http://www.onlinejase.com/article/S0894731710004347/fulltext>

12. Austin C, Alassas K, Burger C, Safford R, Pagan R, Duello K, et al. Echocardiographic assessment of estimated right atrial pressure and size predicts mortality in pulmonary arterial hypertension. *Chest* [Internet]. American College of Chest Physicians; 2015 Jan;147(1):198–208. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25211049>
13. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiograph. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. Elsevier; 2005 Dec 1;18(12):1440–63. Available from: <http://www.onlinejase.com/article/S0894731705009831/fulltext>
14. Bustamante-Labarta M, Perrone S, de la Fuente RL, Stutzbach P, de la Hoz RP, Torino A, et al. Right atrial size and tricuspid regurgitation severity predict mortality or transplantation in primary pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. Elsevier; 2002 Oct;15(10):1160–4. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0894731702001189>
15. Haddad F, Spruijt OA, Denault AY, Mercier O, Brunner N, Furman D, et al. Right Heart Score for Predicting Outcome in Idiopathic, Familial, or Drug- and Toxin-Associated Pulmonary Arterial Hypertension. *JACC Cardiovasc Imaging* [Internet]. NIH Public Access; 2015 Jun;8(6):627–38. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25981508>
16. Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, Houston-Harris T, Hemnes AR, Borlaug BA, et al. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2006 Nov 1;174(9):1034–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16888289>
17. Van De Veerdonk MC, Kind T, Marcus JT, Mauritz G-J, Heymans MW, Bogaard H-J, et al. Progressive Right Ventricular Dysfunction in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension Responding to Therapy. 2011;
18. Ghio S, Pica S, Klersy C, Guzzafame E, Scelsi L, Raineri C, et al. Prognostic value of TAPSE after therapy optimisation in patients with pulmonary arterial hypertension is independent of the haemodynamic effects of therapy. *Open Hear* [Internet]. British Cardiovascular Society; 2016 May 9.