



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

**“FACTORES CLÍNICOS Y ECOCARDIOGRÁFICOS ASOCIADOS A  
HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR INDUCIDA POR EJERCICIO EN  
PACIENTES CON ESCLEROSIS SISTÉMICA”**

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD MÉDICA EN:  
**MEDICINA INTERNA**

PRESENTA:

**DRA. JENNIFER ARMENTA RODRÍGUEZ**

TUTORES DE TESIS

**DRA. TATIANA SOFÍA RODRÍGUEZ REYNA**

**DRA. CONSUELO ORIHUELA SANDOVAL**

DIRECTOR DE ENSEÑANZA

**DR. SERGIO PONCE DE LEÓN ROSALES**

DIRECTOR DE LA ESPECIALIDAD

**DR. ALFONSO GULIAS HERRERO**

Ciudad Universitaria, Ciudad de México, 2019



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

TÍTULO DE TESIS

**“FACTORES CLÍNICOS Y ECOCARDIOGRÁFICOS ASOCIADOS A  
HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR INDUCIDA POR EJERCICIO EN  
PACIENTES CON ESCLEROSIS SISTÉMICA”**

PRESENTA

Jennifer Armenta Rodríguez



CARGO	FIRMAS
<b>Director de Enseñanza</b>  Dr. Sergio Ponce de León Rosales	 <b>INCMNSZ</b> INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "DR. SALVADOR ZUBIRAN" DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA México, D.F.
<b>Director de la Especialidad / Director de Tesis</b>  Dr. Alfonso Gulias Herrero	
<b>Directora de Tesis</b>  Dra. Tatiana Sofía Rodríguez Reyna	
<b>Directora de Tesis</b>  Dra. Consuelo Orihuela Sandoval	

## ÍNDICE

<b>1. Antecedentes</b> .....	5
1.1 Generalidades de esclerosis sistémica.....	5
1.2 Hipertensión arterial pulmonar asociada a esclerosis sistémica.....	6
1.3 Hipertensión arterial pulmonar inducida por ejercicio.....	7
1.3.1 Hipertensión arterial pulmonar inducida por ejercicio en pacientes con esclerosis sistémica.....	9
1.4 Ventrículo derecho e hipertensión arterial pulmonar en reposo.....	10
1.5 Reserva contráctil del ventrículo derecho e hipertensión arterial pulmonar.....	11
1.6 Estudios previos de disfunción ventricular derecha e hipertensión arterial pulmonar inducida por ejercicio.....	12
1.7 Evaluación ecocardiográfica del ventrículo derecho e hipertensión arterial pulmonar en reposo.....	13
1.8 Evaluación ecocardiográfica de la reserva contráctil del ventrículo derecho e hipertensión arterial pulmonar.....	17
1.9 Prueba cardiopulmonar con ejercicio.....	18
<b>2. Justificación</b> .....	19
<b>3. Pregunta de investigación</b> .....	19
<b>4. Hipótesis de investigación</b> .....	20
<b>5. Objetivos</b> .....	20
<b>6. Material y métodos</b> .....	22
6.1 Diseño del estudio.....	22
6.2 Población de estudio.....	22
6.3 Criterios de inclusión.....	22
6.4 Criterios de exclusión.....	22
6.5 Criterios de eliminación.....	23
6.6 Metodología.....	24
6.7 Consideraciones éticas.....	25
<b>7. Definición operacional de las variables</b> .....	26

<b>8. Descripción de los aparatos y técnicas que se utilizaron en la medición de las variables.....</b>	<b>31</b>
<b>9. Análisis estadístico.....</b>	<b>35</b>
<b>10. Modelaje.....</b>	<b>35</b>
<b>11. Resultados.....</b>	<b>37</b>
<b>12. Discusión.....</b>	<b>50</b>
<b>13. Limitaciones.....</b>	<b>53</b>
<b>14. Conclusiones.....</b>	<b>53</b>
<b>15. Bibliografía.....</b>	<b>55</b>

## **1. ANTECEDENTES:**

### **1.1 Generalidades de esclerosis sistémica:**

La esclerosis sistémica es una enfermedad autoinmune que se caracteriza por la presencia de inflamación crónica, fibrosis tisular y daño microvascular en la piel y varios órganos internos, incluyendo: tracto gastrointestinal, corazón, riñones y pulmones. Globalmente, se estima que aproximadamente 1 en 10 000 personas tienen esclerosis sistémica **(1)**.

Los casos de esclerosis sistémica pueden clasificarse en uno de dos subgrupos de acuerdo a la extensión del involucro de la piel: aquéllos con involucro de la piel distal a codos y rodillas, con o sin afección de la piel de cara y cuello, son clasificados como esclerosis sistémica cutánea limitada (EScl), mientras que aquéllos que tienen involucro de la piel proximal a codos y rodillas, o afección de la piel del tronco, son clasificados como esclerosis sistémica cutánea difusa (EScd) **(2)**. Existe un grupo pequeño de pacientes (<5%) que tienen características clínicas y serológicas específicas de esclerosis sistémica, pero que no tienen involucro cutáneo, estos pacientes son clasificados como esclerosis sistémica sin escleroderma **(3)**.

En la EScl (aproximadamente el 60% de los casos) el fenómeno de Raynaud típicamente precede por meses a años al involucro cutáneo y otras manifestaciones de la enfermedad; la hipertensión arterial pulmonar y el involucro gastrointestinal son frecuentes y graves; y los anticuerpos anticentrómero están presentes en el 50 al 90% de los pacientes.

Por otra parte, en la EScd (aproximadamente 35% de los casos) existe un compromiso visceral precoz con mayor riesgo de crisis renal, involucro cardiaco y pulmonar; así como una asociación con anticuerpos anti-topoisomerasa I y ácido ribonucleico-polimerasa III **(4,5)**.

## **1.2 Hipertensión arterial pulmonar asociada a esclerosis sistémica:**

La hipertensión arterial pulmonar es una complicación común entre los pacientes con esclerosis sistémica, con una prevalencia estimada de entre 12 y 15% (6,7). A diferencia del compromiso de otros órganos, el cual suele ser más frecuente y grave en los pacientes con EScd, la hipertensión arterial pulmonar ocurre más comúnmente en pacientes con EScl. Otros de los factores clínicos asociados a la hipertensión arterial pulmonar que se han descrito en pacientes con esclerosis sistémica son: una mayor duración de la enfermedad, un deterioro progresivo en la capacidad de difusión pulmonar (DLCO) y/o un incremento en la relación capacidad vital forzada/DLCO >1.6 (8).

Los resultados de estudios de supervivencia en pacientes con esclerosis sistémica han demostrado que la hipertensión arterial pulmonar es la principal causa de mortalidad (9), siendo la hipertensión arterial pulmonar asociada a esclerosis sistémica de peor pronóstico respecto a la hipertensión arterial pulmonar idiopática, teniendo una tasa de mortalidad 4 veces superior a la reportada para ésta última (10). En un estudio longitudinal a tres de años de una cohorte francesa, se observó una mortalidad acumulada de 3,04 por 100 pacientes/año; del total de muertes, el 32.2% se atribuyeron a hipertensión arterial pulmonar, siendo en el análisis multivariado el principal factor pronóstico. En este estudio, las tasas de supervivencia a los 3 años de pacientes con esclerosis sistémica e hipertensión arterial pulmonar no tratada fueron de 56%, considerablemente menor al 91% presentado en aquéllos sin hipertensión arterial pulmonar (11).

El diagnóstico definitivo de la hipertensión arterial pulmonar es por cateterismo cardiaco derecho y se define con una presión arterial pulmonar media (PAPm)  $\geq 25$  mmHg (12). A pesar de que el cateterismo cardiaco derecho continúa siendo el estándar de referencia para el diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar, éste es un método invasivo que no está exento de riesgos y complicaciones (13, 14).

Por este motivo, las guías actuales recomiendan realizar un ecocardiograma transtorácico (ECOTT) como método inicial de tamizaje para hipertensión arterial pulmonar, sugiriéndose hacer éste una vez al año en pacientes asintomáticos o sin involucro cardiaco y cada 6 meses en pacientes sintomáticos o con factores de riesgo (15). El ECOTT permite obtener la velocidad pico de regurgitación tricuspídea (VRT), y un estimado de la presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP). Así tanto las guías de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC, por sus siglas en inglés) como las de la Sociedad Europea Respiratoria (ERS, por sus siglas en inglés), recomiendan considerar una VRT de al menos 3.4m/s o una PSAP de 50 mmHg como punto de corte para realizar un cateterismo cardiaco derecho y diagnosticar o excluir hipertensión arterial pulmonar en pacientes con esclerosis sistémica (16).

A pesar de ser considerado el método inicial de tamizaje, recientemente se ha cuestionado la sensibilidad del ECOTT en reposo para detectar hipertensión arterial pulmonar en etapas tempranas. En el estudio multicéntrico DETECT se utilizaron los puntos de corte de VRT  $\geq 3.4$  m/s y PSAP  $\geq 50$  mm Hg obtenidos por ECOTT en reposo y se demostró que éstos eran poco sensibles para la detección de hipertensión arterial pulmonar en etapas tempranas. El estudio reportó que sólo el 30% de los 84 pacientes con hipertensión arterial pulmonar asociada a esclerosis sistémica tenían una VRT  $\geq 3.4$  m/s y una PSAP  $\geq 50$  mm Hg (17).

### **1.3 Hipertensión arterial pulmonar inducida por ejercicio:**

En 2004, la hipertensión arterial pulmonar se definía con una PAPm  $\geq 25$  mmHg en reposo, o bien con una PAPm  $>30$  mmHg con ejercicio. Sin embargo en 2008 se eliminó de la definición el criterio de incremento de la PAPm con el ejercicio (18). Lo anterior, se debió a una mejor comprensión de las interacciones que existen entre los cambios del gasto cardiaco con el ejercicio y la fisiología vascular pulmonar. Así, sujetos sanos pueden tener una PAPm  $>30$  mmHg durante el máximo esfuerzo con gastos cardiacos elevados (19).



Sin embargo, ¿Cuál es la relevancia de la hipertensión arterial pulmonar inducida por ejercicio? Para responder dicha pregunta hay que saber que un incremento en la presión arterial pulmonar en reposo es un evento tardío en la historia natural de las enfermedades vasculares pulmonares, esto debido a las “reservas” microvasculares. Así la presión arterial pulmonar sufrirá un incremento sólo si  $\geq 50\%$  de la microcirculación pulmonar está comprometida **(20)**.

De este modo, pacientes con enfermedades vasculares pulmonares o con disfunción diastólica izquierda en etapas tempranas pueden no cumplir con el criterio diagnóstico de PAPm  $\geq 25$  mmHg en reposo, pero aun así desarrollar alteraciones hemodinámicas características de hipertensión pulmonar exclusivamente con el ejercicio **(21)**. De ahí que se busque un método de detección más temprano y con mayor potencial terapéutico.

Un aumento desproporcionado en la PAPm inducido por un incremento en el gasto cardiaco durante el ejercicio traduce una de dos alteraciones: ya sea un incremento en las resistencias vasculares pulmonares, o una transmisión retrógrada de una presión auricular izquierda incrementada. Así al considerar la interacción presión-flujo usando la relación PAPm/gasto cardiaco, es decir, la reserva vascular pulmonar, se puede diferenciar entre enfermedad vascular pulmonar (incremento en la resistencias vasculares) o disfunción diastólica (incremento en la presión auricular izquierda). En general, la PAPm incrementa  $\geq 1$  mm Hg por litro de gasto cardiaco en sujetos normales; los pacientes con enfermedades vasculares pulmonares tienen un incremento  $\geq 3$  mm Hg por litro de gasto cardiaco (mmHg/L/min), reflejando una resistencia vascular pulmonar aumentada **(22)**.

Lo anterior, permitió integrar la actual definición de hipertensión arterial pulmonar inducida por ejercicio, la cual se define con una PAPm  $> 30$  mm Hg y una reserva vascular pulmonar  $> 3$  mmHg/L/min. Esta combinación de criterios hemodinámicos permite una mejor caracterización de la respuesta patológica de la circulación pulmonar durante el ejercicio (sensibilidad del 93% y especificidad del 100%) **(23)**.

### **1.3.1 Hipertensión arterial pulmonar inducida por ejercicio en pacientes con esclerosis sistémica:**

El término hipertensión arterial inducida por ejercicio se ha descrito como una fase preclínica y asintomática de la hipertensión arterial pulmonar en reposo en pacientes con esclerosis sistémica. La ecocardiografía con estrés físico es una herramienta efectiva de tamizaje de hipertensión arterial pulmonar en pacientes con esclerosis sistémica. Nagel et al reportaron una sensibilidad y especificidad de 95.2/84.9%, respectivamente al utilizar como punto de corte una PSAP durante el esfuerzo  $\geq 45$  mm Hg (**24**). Por su parte, Suzuki et al documentaron una sensibilidad y especificidad de 93/90%, respectivamente al utilizar como punto de corte una PSAP durante el esfuerzo  $\geq 69.6$  mm Hg (**25**). Comparado con la ecocardiografía con estrés físico, el ECOTT en reposo es menos confiable y preciso como tamizaje de hipertensión arterial pulmonar en pacientes con esclerosis sistémica. Denton et al reportaron valores comparativamente más bajos de sensibilidad y especificidad de 90 % y 75%, utilizando como punto de corte una PSAP en reposo  $>30$  mm Hg (**26**). Condliffe et al documentaron una sensibilidad de 79% y una especificidad de 80%, al utilizar como punto de corte una PSAP en reposo  $\geq 40$  mmHg (**27**). Es así que la ecocardiografía con estrés físico tiene una clara ventaja sobre el ECOTT en reposo para detectar hipertensión arterial pulmonar en pacientes con esclerosis sistémica.

Además de ser una excelente herramienta de tamizaje, la ecocardiografía con estrés físico es una herramienta efectiva para predecir el desarrollo de hipertensión arterial pulmonar en pacientes con esclerosis sistémica. Voilliot et al describieron 11 casos de 17 (64.7%) con esclerosis sistémica y una PSAP durante el esfuerzo  $>50$  mmHg con posterior desarrollo de hipertensión arterial pulmonar durante el seguimiento ( $25 \pm 15$  meses) (**28**). Codullo et al demostraron que un delta ( $\Delta$ ) de PSAP (PSAP esfuerzo-PSAP reposo)  $>18$  mmHg tenía una sensibilidad del 50% y una especificidad del 90% para predecir el desarrollo de hipertensión arterial pulmonar durante un periodo de seguimiento de  $3.5 \pm 0.2$  años (**29**).

La hipertensión arterial pulmonar en los pacientes con esclerosis sistémica es causada principalmente por una arteriopatía pulmonar relacionada con un incremento en las resistencias vasculares pulmonares. Un incremento en las resistencias vasculares pulmonares puede traducirse en un aumento anormal en la PSAP inducida por ejercicio. De forma consecuente, el  $\Delta$ PSAP (PSAP esfuerzo-PSAP en esfuerzo) en los pacientes con esclerosis sistémica incrementará conforme la enfermedad progrese. En este sentido, Yang et al recientemente realizaron un metanálisis en donde proponen considerar un  $\Delta$ PSAP  $>24$  mmHg como nuevo punto de corte para detectar hipertensión arterial pulmonar inducida por ejercicio en pacientes con esclerosis sistémica (30).

#### **1.4 Ventrículo derecho e hipertensión arterial pulmonar en reposo:**

La hipertensión arterial pulmonar es una enfermedad progresiva que impone altas cargas resistivas y pulsátiles al ventrículo derecho. La capacidad adaptativa del ventrículo derecho para compensar dicho aumento en la post-carga, es el principal factor determinante de la supervivencia, la carga sintomática y la calidad de vida de los pacientes con hipertensión arterial pulmonar asociada a esclerosis sistémica. En este mismo sentido, la disfunción ventricular derecha representa la principal causa de mortalidad en este mismo grupo (31).

Comparado con los pacientes con hipertensión arterial pulmonar idiopática, los pacientes con hipertensión arterial pulmonar asociada a esclerosis sistémica tienen una menor respuesta al tratamiento, un peor pronóstico y tienen mayores niveles de péptidos natriuréticos, indicando un mayor estrés miocárdico (32, 33, 34). Desde una perspectiva general, se podría considerar que esta diferencia de respuesta adaptativa del miocardio entre estas dos entidades, podría deberse ya sea a una mayor post-carga impuesta por mayores resistencias vasculares pulmonares por fibrosis/esclerosis, o alternativamente a una disfunción intrínseca del ventrículo derecho limitando su capacidad adaptativa a una mayor post-carga.

En 2013 Tedford et al, demostraron que los pacientes con hipertensión arterial pulmonar asociada a esclerosis sistémica tienen un defecto intrínseco en la contractilidad ventricular derecha comparada con aquéllos con aquéllos con hipertensión arterial pulmonar idiopática, misma que resulta en un desacoplamiento ventrículo-arterial en reposo. Además, documentaron que la post-carga del ventrículo derecho es similar entre ambos grupos (35). Los resultados anteriores, quitaron del reflector a la vasculatura pulmonar para enfatizar el papel fisiopatológico de la función contráctil del ventrículo derecho. Desde entonces, múltiples estudios han identificado diversos mecanismos que contribuyen a la disfunción ventricular derecha en reposo de los pacientes con hipertensión arterial pulmonar asociada a esclerosis sistémica (36). Sin embargo, existe menor evidencia en cuanto a la reserva funcional del ventrículo derecho, siendo éste probablemente un factor más relevante. De hecho estudios recientes han propuesto que la reserva contráctil del ventrículo derecho así como el acoplamiento ventrículo-arterial durante el ejercicio son mejores predictores del estatus clínico y de supervivencia, más allá que el desempeño en reposo de forma aislada del ventrículo derecho (37, 38, 39).

### **1.5 Reserva contráctil del ventrículo derecho e hipertensión arterial pulmonar:**

En 2016 Hsu et al fueron los primeros en determinar la respuesta de reserva contráctil del ventrículo derecho en pacientes con hipertensión arterial pulmonar asociada a esclerosis sistémica en comparación con aquéllos con hipertensión arterial pulmonar idiopática. Para lograr lo anterior, realizaron un análisis continuo de presión-volumen que demostró que a pesar de tener funciones ventriculares en reposo derechas e izquierdas, así como morfología de cavidades similares, los pacientes con hipertensión arterial pulmonar asociada a esclerosis sistémica tenían una reserva funcional disminuida, caracterizada por una respuesta fuerza-frecuencia deprimida, una reserva contráctil y diastólica disminuida y un desacoplamiento ventrículo-arterial durante el ejercicio (40). Múltiples factores pueden contribuir a esta diferencia en la reserva funcional del ventrículo derecho. En 2018 Hsu et al, aislaron miofilamentos del ventrículo derecho de pacientes con hipertensión arterial pulmonar asociada a esclerosis sistémica y demostraron que

estas miofibrillas tenían una fuerza contráctil disminuida así como una sensibilidad al calcio alterada, en comparación con sujetos sanos. Además demostraron que dichas alteraciones en la contractilidad de los miofilamentos correlacionaban con la función ventricular derecha in vivo tanto en reposo como con el ejercicio. Por último, demostraron que pacientes con esclerosis sistémica e hipertensión arterial pulmonar inducida con ejercicio exhibían de igual modo una contractilidad alterada de los miofilamentos (fenotipo intermedio) (41). Los resultados anteriores revelan alteraciones claves en la fisiopatología de la disfunción contráctil del ventrículo derecho en el contexto de hipertensión arterial pulmonar asociada a esclerosis sistémica. Además de que enfatiza la atención en el subgrupo de pacientes con hipertensión arterial pulmonar inducida por ejercicio, al representar una población de alto riesgo.

#### **1.6 Estudios previos de disfunción ventricular derecha en hipertensión arterial**

**pulmonar inducida por ejercicio:** En 2010 D'alto et al, demostraron que los pacientes con esclerosis sistémica e hipertensión arterial pulmonar inducida por ejercicio (PSAP  $\geq 48$  mmHg) tenían un menor incremento en la excursión sistólica del plano del anillo tricuspídeo (TAPSE) durante el ejercicio en comparación con aquéllos sin hipertensión arterial pulmonar inducida por ejercicio (TAPSE ejercicio:  $1.5 \pm 2.3$  vs.  $5.2 \pm 3.8$  mm,  $p=0.00001$ ) (42). En 2015 Chia et al, demostraron una disminución de la reserva contráctil del ventrículo derecho y un mayor incremento en la PAPm con el ejercicio en pacientes con esclerosis sistémica sin hipertensión arterial pulmonar en reposo, en comparación con controles sanos ( $\Delta$ onda S':  $6.1 \pm 2.3$  vs  $8.0 \pm 2.2$  cm/s,  $p < 0.001$ ; y  $\Delta$ strain-rate:  $0.7 \pm 0.5$  vs  $1.0 \pm 0.5$ ,  $p=0.02$ ). Con lo anterior, los autores proponen a la ecocardiografía con estrés físico como una herramienta efectiva para desenmascarar una disminución en la reserva contráctil del ventrículo derecho en pacientes con esclerosis sistémica sin hipertensión pulmonar, planteando a la disfunción subclínica del ventrículo derecho durante el ejercicio como marcador subrogado de enfermedad vascular temprana en pacientes con esclerosis sistémica (43).

En 2019 Ojeda-Moreno et al, demostraron que los pacientes con esclerosis sistémica e hipertensión arterial pulmonar inducida por ejercicio tenían un menor incremento en la velocidad de la onda S tricuspídea con el ejercicio en comparación con los pacientes sin hipertensión arterial pulmonar inducida por ejercicio ( $\Delta$ onda S':  $2.6 \pm 2$ . vs  $5.9 \pm 2.5$  cm/s,  $p=0.003$ ) (44).

### 1.7 Evaluación ecocardiográfica del ventrículo derecho e hipertensión arterial pulmonar en reposo:

De acuerdo a la Asociación Americana de Ecocardiografía los parámetros determinados y reportados para una adecuada evaluación ecocardiográfica de las cámaras derechas en el adulto, deberían de incluir la medición del tamaño del ventrículo derecho, de la aurícula derecha, la función sistólica del ventrículo derecho (al menos por uno de los siguientes métodos: cambio de área fraccional [CAF], onda S' y la excursión sistólica del plano anular tricuspídeo [TAPSE]), la presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) con estimación de la presión de la aurícula derecha en base al tamaño y colapso de la vena cava inferior, y la evaluación de la función diastólica del ventrículo derecho. Los valores de referencia para estas mediciones recomendadas están expuestos en la **Tabla 1** (45).

<b>Tabla 1. Resumen de límites de referencia recomendados para las mediciones de la estructura y función de las cámaras derechas</b>	
<b>Variable</b>	<b>Anormal</b>
Diámetro a nivel medio del ventrículo derecho	>3.5 cm
Área telesistólica de la aurícula derecha	>18 cm <sup>2</sup>
Grosor de la pared subcostal del ventrículo derecho	>0.5 cm
Excursión sistólica del plano anular tricuspídeo (TAPSE)	<1.6 cm
Pico de velocidad del Doppler pulsado a nivel anular (S')	<10 cm/s
Cambio de área fraccional (%)	< 35%
Fracción de expulsión del ventrículo derecho 3D	<45%
Relación E/E'	> 6

**-Presión sistólica de la arteria pulmonar:** En ausencia de gradiente a través de la válvula pulmonar o el tracto de salida del ventrículo derecho, la presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) es igual a la presión sistólica del ventrículo derecho. La presión sistólica del ventrículo derecho puede ser determinada del pico de velocidad de la regurgitación tricuspídea, usando la ecuación simplificada de Bernoulli y combinando este valor con un estimado de la presión de la aurícula derecha:  $PSVD=4(V^2) + \text{presión de la aurícula derecha}$ , donde V es el pico de velocidad (m/s) del jet de regurgitación tricuspídea y la presión de la aurícula derecha se estima en base al tamaño y colapso de la vena cava inferior. Usualmente, los valores normales en reposo se definen como una velocidad pico de regurgitación tricuspídea  $\leq 2.8$  a  $2.9$  m/s o una presión sistólica pico de 35 o 36 mm Hg asumiendo una presión de la aurícula derecha de 3 a 5 mm Hg (46). La presión arterial pulmonar media se puede estimar con la siguiente fórmula:  $(0.61 \times PSAP + 2)$  (47).

**-Acoplamiento ventrículo-arterial (AVA):** El ventrículo derecho está acoplado a la circulación pulmonar. La dependencia de carga de muchos de los índices de función ventricular derecha refleja el acoplamiento ventrículo-arterial, más allá de representar medidas de función ventricular derecha per se. En este sentido, Guazzi et al, propusieron considerar la relación TAPSE/PSAP en un intento por distinguir entre disfunción contráctil y/o incremento en la carga vascular pulmonar (48). Tello et al, demostraron que al estratificar a los pacientes con hipertensión arterial pulmonar por terciles de TAPSE/PSAP (tercil bajo:  $<0.19$  mm/mmHg; tercil medio:  $0.19-0.32$  mm/mmHg; tercil alto:  $>0.32$  mm/mmHg), los pacientes en el tercil bajo mostraron un compromiso hemodinámico, funcional y ecocardiográfico significativo en comparación con aquellos pacientes en los terciles medio y alto (49).

**-Strain bidimensional:** El strain está definido como el porcentaje de deformación miocárdica. La medición del strain ha sido posible usando imágenes 2D, lo que ha resultado en la estimación del strain 2D. Esta nueva medida de la contractilidad regional y global utiliza el seguimiento cuadro por cuadro de partículas ultrasónicas

en el miocardio (speckle tracking) con un algoritmo que permite rastrear la localización de la partícula en imágenes secuenciales usando criterios de correlación y suma de diferencias absolutas. En una de las plataformas de ultrasonido, este proceso es realizado mediante el rastreo de la velocidad de vectores. Adicionalmente a la generación de curvas de strain en segmentos individuales, también existen algoritmos para obtener el promedio de strain de la cámara entera. Una significativa ventaja de los métodos de seguimiento 2D es que no son ángulo-dependientes dentro del plano de imagen adquirido, a pesar de que un adecuado alineamiento de la imagen sigue siendo importante. El strain bidimensional ha sido aplicado y validado en el VI, y recientemente ha sido estudiado para evaluar la función del ventrículo derecho y aurícula derecha en pacientes con hipertensión pulmonar (50).

**a) Strain bidimensional de la aurícula derecha:**

La aurícula derecha tiene una mecánica fásica: actúa como un reservorio en la sístole ventricular, como conducto durante la diástole ventricular temprana, y como bomba en la diástole ventricular tardía. Recientemente el método de seguimiento de puntos ha permitido la valoración de cada una de estas fases (tasa de deformación pico sistólica [fase de reservorio], tasa de deformación pico de la diástole temprana [fase de conducto] y tasa de deformación pico de la diástole tardía [fase de bomba]), así como la suma de los valores de deformación de cada una de las fases (función global) (51).

Padeletti y colaboradores valoraron la función de la aurícula derecha mediante la deformación global longitudinal en un estudio en el que se incluyeron a 84 voluntarios sanos y se encontró que el valor de la deformación longitudinal global en la fase de reservorio es de  $49 \pm 13\%$  (52). Recientemente varios estudios han demostrado una disminución de la deformación longitudinal global de la fase de reservorio y conducto de la aurícula derecha en pacientes con esclerosis sistémica sin hipertensión arterial pulmonar en comparación con sujetos sanos. Dichos hallazgos pueden reflejar disfunción y sobrecarga del ventrículo derecho y pueden



estar presentes aún en pacientes con un tamaño normal de la aurícula derecha que es el parámetro ecocardiográfico más evaluado (53, 54).

**b) Deformación longitudinal de la pared libre del ventrículo derecho:**

Esta técnica es relativamente ángulo-independiente, y puede brindar estimaciones tanto de la función regional como de la función global del ventrículo derecho. Desafortunadamente debido a la carencia de reproducibilidad y escasez de datos, esta técnica no está recomendada para su uso clínico rutinario. Los valores para los segmentos basales, medios y apicales de la pared libre del VD se muestran en la **Tabla 2 (45)**.

<b>Tabla 2. Valores de referencia para la deformación longitudinal por segmentos de la pared libre del ventrículo derecho</b>			
<b>Variable</b>	<b>Estudios</b>	<b>n</b>	<b>Media (95% IC)</b>
Deformación longitudinal basal (%)	5	183	-28 (-25 a -32)
Deformación longitudinal nivel medio (%)	4	125	-29 (-25 a -33)
Deformación longitudinal apical (%)	4	145	-29 (26 a -33)

Los diferentes valores reportados en la literatura para la deformación longitudinal global de la pared libre del ventrículo derecho se muestran en la **Tabla 3**.

<b>Tabla 3. Valores de referencia para la deformación global de la pared libre del ventrículo derecho</b>	
<b>Valor de referencia normal</b>	<b>Referencia</b>
-28.7% ± 4.1	Meris et al. (55)
-26.4 ± 4.2	Park et al. (56)
-30.5 ± 3.9	Muraru et al. (57)

**1.8 Evaluación ecocardiográfica de la reserva contráctil del ventrículo derecho e hipertensión arterial pulmonar:**

Como se comentó con anterioridad, existe cada vez mayor evidencia para considerar a la ecocardiografía con estrés físico como una herramienta útil para evaluar y desenmascarar alteraciones de la función ventricular derecha así como de la circulación pulmonar.

**-Reserva contráctil del ventrículo derecho:** La reserva contráctil del ventrículo derecho se define como la capacidad del ventrículo derecho para aumentar su función global durante el estrés. De este modo, la reserva contráctil global del ventrículo derecho puede medirse como el  $\Delta$  (valor durante el máximo estrés menos valor en reposo) de TAPSE,  $\Delta S'$ , y  $\Delta$ cambio de área fraccional (CAF) (58). En pacientes sanos, todos los índices de función del ventrículo derecho aumentan significativamente durante el ejercicio, respuesta que se ve alterada en los pacientes con hipertensión arterial pulmonar (59). Así en sujetos sanos el valor de TAPSE durante el ejercicio aumenta 20% respecto al valor basal (~5mm), y el valor de onda S' incrementa 80% respecto al valor basal (~10cm/s) (60). Recientemente, D'Alto y colaboradores establecieron los límites esperables de la reserva contráctil del ventrículo derecho ajustado a edad y sexo en un grupo de 90 personas sanas, parámetros que se encuentran resumidos en la **Tabla 4 (61)**.

<b>Tabla 4. Índices de función sistólica del ventrículo derecho en reposo, durante el ejercicio y el valor <math>\Delta</math> (<math>\Delta</math> = cambio del reposo al ejercicio)</b>			
<b>Variable</b>	<b>Reposo</b>	<b>Ejercicio</b>	<b><math>\Delta</math></b>
TAPSE (mm)	27±2	34±2	7±2
S' (cm/s)	15±2	25±4	10±2
TAPSE/PSAP	1.3±0.4	0.7±0.2	-0.6±0.3
PSAP	22±5	34±7	12±9

### **1.9 Prueba cardiopulmonar con ejercicio (PCPE):**

La Sociedad Americana del Tórax y el Colegio Americano de Médicos Torácicos (ATS/ACCP por sus siglas en inglés) definen a la PCPE como un método de evaluación integral de la respuesta al ejercicio, considerando los diversos sistemas involucrados (respiratorio, cardiovascular, hematopoyético, neuropsicológico y

musculoesquelético) (62). Estudios previos han mostrado que la PCPE podría ayudar en la detección temprana de hipertensión arterial pulmonar; de hecho, se ha sugerido que los pacientes con una captación máxima de oxígeno ( $VO_2$  máx) menor a 75% de la predicha tienen mayor riesgo de tener hipertensión arterial pulmonar (63). Asimismo, se ha observado que el inicio de una ventilación anaeróbica (captación de  $CO_2$  mayor a la del  $O_2$ ), o también llamado umbral anaeróbico, cuando es menor al 40% de la  $VO_2$  máx predicha es sugerente de patología cardiopulmonar o de falta de acondicionamiento físico (64). En este sentido, Dumitrescu et al analizaron el valor diagnóstico de ciertos parámetros obtenidos por PCPE para evaluar la hipertensión arterial pulmonar asociada a esclerosis sistémica y encontraron que la captación máxima de oxígeno ( $VO_2$  máx) demostró la mayor precisión diagnóstica con un punto de corte de 13.8 ml/min/kg (sensibilidad 87.5%, especificidad 74.8%). Asimismo, concluyeron que una  $VO_2$  máx >18.7 ml/kg/min excluía el diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar en su cohorte (valor predictivo negativo de 1.0); y que una relación nadir de  $VE/VCO_2$  >45.5 tenía un valor predictivo positivo de 1.0 (65).

## **2. JUSTIFICACIÓN:**

La hipertensión arterial pulmonar así como la disfunción ventricular derecha asociada a ésta, representan una de las principales causas de mortalidad en los pacientes con esclerosis sistémica. Actualmente el ECOTT en reposo continúa siendo la primera herramienta de tamizaje de hipertensión arterial pulmonar en pacientes con esclerosis sistémica. Sin embargo, existe controversia en la exactitud y confiabilidad del ECOTT en reposo para detectar hipertensión arterial pulmonar y disfunción ventricular derecha en etapas tempranas. Estudios previos han demostrado que algunos pacientes con esclerosis sistémica con o sin datos clínicos de hipertensión arterial pulmonar tienen un incremento inapropiado en la PSAP estimada por ECOTT durante el ejercicio. Asimismo, se ha documentado que estos pacientes presentan un alto riesgo de desarrollar hipertensión arterial pulmonar manifiesta en un periodo de 1 a 3 años con un pobre pronóstico. Así la ecocardiografía de estrés podría desenmascarar la disfunción del ventrículo

derecho, ya sea ésta por un incremento de la PSAP durante el ejercicio, o bien por una disfunción ventricular derecha intrínseca, evidenciada ésta por una reducción en la reserva contráctil del ventrículo derecho. Hasta nuestro conocimiento, no existen estudios que evalúen la utilidad de la ecocardiografía de estrés con cicloergómetro como herramienta de tamizaje para hipertensión arterial pulmonar en una cohorte de pacientes con esclerosis sistémica. El conocimiento de los factores clínicos y ecocardiográficos asociados a hipertensión arterial pulmonar inducida con ejercicio en nuestros pacientes con esclerosis sistémica es necesario para lograr un diagnóstico correcto y oportuno de la hipertensión arterial pulmonar en esta población para mejorar su pronóstico.

### **3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:**

¿Cuáles son los factores clínicos y ecocardiográficos asociados a hipertensión arterial pulmonar inducida por ejercicio en pacientes con esclerosis sistémica?

### **4. HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN:**

Una mayor duración de la esclerosis sistémica, el diagnóstico de EScl así como el de neumopatía intersticial y la elevación péptido natriurético cerebral son factores clínicos asociados a hipertensión arterial pulmonar inducida por ejercicio en pacientes con esclerosis sistémica. Por otro lado, parámetros disminuidos de reserva contráctil y reserva diastólica del ventrículo derecho, disfunción sistólica ventricular derecha por Strain (deformación), dimensiones anormales de cavidades derechas, reservas vasculares pulmonares aumentadas, así como parámetros de acoplamiento ventrículo-arterial alterados son factores ecocardiográficos asociados a hipertensión arterial pulmonar inducida por ejercicio en pacientes con esclerosis sistémica.

### **5. OBJETIVOS:**

#### **5.1 Objetivo primario:**

- Determinar los factores clínicos y ecocardiográficos asociados a hipertensión arterial pulmonar inducida por ejercicio en pacientes con esclerosis sistémica.

## 5.2 Objetivos específicos:

- Estimar la PSAP basal, PSAP en esfuerzo, y la  $\Delta$ PSAP en pacientes con esclerosis sistémica.
- Evaluar la frecuencia general de hipertensión arterial pulmonar inducida por ejercicio en pacientes con esclerosis sistémica.
- Evaluar la frecuencia de hipertensión arterial pulmonar inducida por ejercicio en pacientes con esclerosis sistémica de acuerdo a subgrupos de edad, sexo, clasificación de ES (EScd/EScl), duración de la esclerosis sistémica, gravedad de esclerosis sistémica por aparatos y sistemas, pruebas de función respiratoria, niveles de péptido natriurético cerebral (BNP) en suero y tipo de tratamiento recibido.
- Estimar el strain de la aurícula derecha en su función de reservorio, conducto y bomba y describir su asociación con hipertensión arterial pulmonar inducida por ejercicio en pacientes con esclerosis sistémica.
- Estimar el strain sistólico longitudinal segmentario (basal, medio y apical) y global a partir de la deformación miocárdica de la pared libre del ventrículo derecho y describir su asociación con hipertensión arterial pulmonar inducida por ejercicio en pacientes con esclerosis sistémica.
- Medir variables de reserva contráctil derecha y describir su asociación con hipertensión arterial pulmonar inducida por ejercicio en pacientes con esclerosis sistémica.
- Determinar la presencia de disfunción diastólica del ventrículo derecho y su asociación con hipertensión arterial pulmonar inducida con ejercicio en pacientes con esclerosis sistémica.
- Determinar el valor de reserva vascular pulmonar y describir su asociación con hipertensión arterial pulmonar inducida por ejercicio en pacientes con esclerosis sistémica.
- Evaluar la relación TAPSE/PSAP como parámetro de acoplamiento ventrículo-arterial y describir su asociación con hipertensión arterial pulmonar inducida por ejercicio en pacientes con esclerosis sistémica.

### **5.3 Objetivos secundarios:**

- Evaluar la capacidad funcional de los pacientes con esclerosis sistémica mediante una prueba cardiopulmonar con ejercicio y espirometría.
- Evaluar el estado de función ventricular izquierda por ecocardiograma en reposo y durante ejercicio y su asociación con hipertensión arterial pulmonar inducida con ejercicio en pacientes con esclerosis sistémica.
- Determinar la presencia de disfunción diastólica del ventrículo izquierdo y su asociación con hipertensión arterial pulmonar inducida con ejercicio en pacientes con esclerosis sistémica.

## **6. MATERIAL Y MÉTODOS:**

**6.1 Diseño del estudio:** Estudio observacional, transversal y analítico.

### **6.2 Población de estudio:**

Se incluyeron pacientes con diagnóstico de esclerosis sistémica cutánea limitada o difusa, definida de acuerdo a los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología y la Liga Europea en contra del Reumatismo del 2013 **(66)**, pertenecientes a la cohorte de esclerosis sistémica del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) y que han recibido atención durante 2017 y 2018. Como parte de su evaluación habitual los pacientes cuentan con una evaluación clínica estandarizada; determinación de la escala de gravedad de Medsger para esclerosis sistémica, la cual considera los síntomas generales, afección cutánea, vascular, articular, cardíaca, pulmonar, gastrointestinal, renal y muscular **(67)**; estudios de laboratorios generales; radiografía o tomografía de tórax; espirometría simple, y ecocardiograma transtorácico. Se invitó a los pacientes a participar en estudios de ecocardiograma transtorácico con cicloergómetro, determinación de péptido natriúretico cerebral (BNP) y prueba cardiopulmonar con ejercicio (PCPE) en banda.

### **6.3 Criterios de inclusión:**

- Pacientes mayores de 18 años de edad con diagnóstico de esclerosis sistémica de acuerdo a los criterios de clasificación de 2013 (66), pertenecientes a la cohorte de esclerosis sistémica del INCMNSZ y que han sido atendidos durante el período de 2017 y 2018.
- Clase funcional de disnea de 1 a 2 de acuerdo a la escala de New York Heart Association (NYHA) (67) y velocidad máxima de reflujo tricuspídeo  $\leq 2.8$  m/s.
- Autorización de consentimiento informado.

### **6.4 Criterios de exclusión:**

- Pacientes con diagnóstico previo de hipertensión arterial pulmonar.
- Pacientes con diagnóstico de neumopatía intersticial con extensión  $>20\%$ .
- Pacientes con cardiopatías previas (incluyendo cardiopatía isquémica, arritmias e insuficiencia cardiaca).
- Pacientes con diagnósticos de insuficiencia renal.
- Pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus.
- Pacientes con dislipidemia sin control a pesar de 20 mg al día de atorvastatina o 10 mg al día de rosuvastatina.
- Pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial sistémica
- Pacientes con enfermedad tiroidea sin control.
- Pacientes con tromboembolia pulmonar actual o previa.
- Consumo de tabaco relevante ( $>2$  paquetes/año).
- Consumo de medicamentos con efecto vasodilatador.
- Embarazo.
- Anemia.
- Limitación física para realizar las pruebas físicas (Ej: arcos de movilidad limitados, debilidad muscular, cirugía reciente).
- Sobreposición con otras enfermedades del tejido conectivo, excepto síndrome de Sjögren.

### **6.5 Criterios de eliminación:**

- Arritmias documentadas durante la realización de ecocardiograma transtorácico en reposo/ejercicio o durante PCPE.
- Calidad subóptima del estudio (Ej: mala ventana acústica durante ecocardiograma transtorácico, pérdida de gradiente de insuficiencia tricuspídea durante ecocardiograma transtorácico con cicloergómetro).
- Detección de hipertensión arterial pulmonar durante el ecocardiograma transtorácico basal el día del estudio.
- Retiro de consentimiento informado.

### **6.6 Metodología:**

Todos los pacientes fueron evaluados clínicamente por 2 reumatólogos del departamento de reumatología del INCMNSZ para determinar el estado de la enfermedad y valorar criterios de inclusión, exclusión y eliminación. Los pacientes candidatos para participar en el estudio recibieron información clara y detallada sobre las pruebas de ecocardiograma transtorácico en reposo y ejercicio (ecocardiograma transtorácico con cicloergómetro), composición corporal y PCPE. Para ser elegibles, los pacientes firmaron consentimiento informado. Todas las pruebas se agendaron para ser realizadas en un lapso no mayor a una semana y nunca se agendaron dos pruebas de esfuerzo físico el mismo día. El día de la prueba del ecocardiograma transtorácico con cicloergómetro y antes de comenzar dicho estudio, se obtuvo una muestra de sangre venosa periférica para la determinación de péptido natriurético cerebral (BNP).

#### **6.6.1 Ecocardiograma transtorácico en reposo:**

Inicialmente se realizó un ecocardiograma transtorácico en reposo donde se efectuaron las mediciones estándar de acuerdo a los lineamientos de la Sociedad Americana de Ecocardiografía (ASE) y de la Asociación Europea de Imagen Cardiovascular (EACVI). De este modo, se estimó el cálculo de la presión sistólica arterial pulmonar (PSAP) por el gradiente sistólico de insuficiencia tricuspídea, los parámetros para la evaluación de la función sistólica del ventrículo derecho



(excursión sistólica del anillo tricuspídeo [TAPSE], cambio de área fraccional [CAF], pico sistólico por doppler tisular de la pared lateral del ventrículo derecho [onda S'], deformación longitudinal global y segmentaria de la pared lateral del ventrículo derecho y el cálculo de la fracción de expulsión del ventrículo derecho por 3D), así como el cálculo del volumen y área de la aurícula derecha por 2D, la presión de la aurícula derecha estimada con la relación E/e' derecha y el cálculo de la función fásica de la aurícula derecha por la deformación longitudinal. Asimismo, se examinó el acoplamiento ventrículo-arterial mediante la relación TAPSE/PSAP (48).

### **6.6.2 Ecocardiograma transtorácico con cicloergómetro:**

Posteriormente, la prueba del ecocardiograma transtorácico con cicloergómetro se realizó con el paciente en posición semisupino con inclinación de la cabeza de 0 a 20° y se permitió un calentamiento de 5 minutos. El estudio inició con 15 watts (W), aumentando 10W cada 2 minutos hasta alcanzar un máximo de 40W. Para valorar la reserva contráctil del ventrículo derecho se obtuvo el valor  $\Delta$  (valor  $\Delta$ = valor en esfuerzo máximo – valor en reposo) de los siguientes parámetros de función sistólica del ventrículo derecho: TAPSE, CAF, onda S'. Asimismo se obtuvo el valor  $\Delta$  de las siguientes variables: gasto cardiaco (GC), presión sistólica de la arteria pulmonar, presión arterial pulmonar media (PAPm) y relación TAPSE/PSAP. Para determinar la reserva vascular pulmonar en esfuerzo se analizó la relación de la PAPm/GC.

### **6.6.3 Prueba cardiopulmonar con ejercicio:**

La PCPE se realizó en banda con el protocolo de Bruce modificado. Se evaluó el porcentaje de tareas de equivalencia metabólica (METs) alcanzadas como unidad de medida del índice metabólico, y máxima captación de oxígeno y dióxido de carbono alcanzadas.

### **6.7 Consideraciones éticas:**

Todos los pacientes firmaron una carta de consentimiento informado para participar en la cohorte de escleroderma del INCMNSZ. Además todos los pacientes recibieron una carta de información respecto a los estudios realizados y firmaron una carta de consentimiento informado. No existieron costos directos para los pacientes derivado de los estudios realizados.

## 7. DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES (Tabla 5,):

Tabla 5. Definición operacional de las principales variables:

Nombre	Definición	Escala	Valor
<b>Variable dependiente</b>			
<b>Hipertensión arterial pulmonar inducida con el ejercicio (HAPie)</b>	<p>Definida con <math>\geq 1</math> de los siguientes criterios:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Presión sistólica arterial pulmonar (PSAP) durante el esfuerzo máximo <math>\geq 50</math> mm Hg.</li> <li>2) Delta de la presión sistólica arterial pulmonar (<math>\Delta</math>PSAP) <math>&gt;24</math> mm Hg.</li> <li>3) Presión arterial pulmonar media durante el esfuerzo máximo (PAPme) <math>&gt;30</math> mm Hg + reserva vascular pulmonar (RVPe) durante el esfuerzo máximo <math>&gt;3</math> mm Hg/L/min.</li> </ol>	Categórica dicotómica	<p>No=0 Si=1</p>
<b>Variables independientes</b>			
<b>Sexo</b>	Sexo biológico	Categórica dicotómica	Hombre=0 Mujer=1
<b>Edad</b>	Años de vida	Continua	Valor en años
<b>Subtipo cutáneo de esclerosis sistémica (ScES)</b>	Subtipo cutáneo de esclerosis sistémica	Categórica dicotómica	<p>Esclerosis sistémica cutánea difusa=0 Esclerosis sistémica cutánea limitada=1</p>

<b>Meses desde el diagnóstico (EDx)</b>	Meses que han transcurrido desde la fecha del diagnóstico de esclerosis sistémica al momento del estudio	Continua	Valor en meses
<b>Capacidad vital forzada (CVF)</b>	Capacidad vital forzada expresada en % del predicho	Continua	Valor en porcentaje
<b>Péptido natriurético cerebral (BNP)</b>	Valor de péptido natriurético cerebral	Continua	Valor en pg/mL
<b>Escala de Rodnan (mRSS)</b>	Escala cutánea modificada de Rodnan (mRSS)	Continua	Valor en puntos
<b>METs máxima (METs máx)</b>	Valor máximo de tareas de equivalencia metabólica (METs)	Continua	Valor en METs
<b>Porcentaje de METs predichas (%METs pred)</b>	Porcentaje de tareas de equivalencia metabólica predichas para la edad (%)	Continua	Valor en porcentaje
<b>Captación máxima de oxígeno (V02 máx)</b>	Captación máxima de oxígeno	Continua	Valor en mL/kg/min
<b>%VO2 máx predicha</b>	Porcentaje de captación máxima de oxígeno predicha	Continua	Valor en porcentaje

<b>Porcentaje de VO2 máx para umbral anaeróbico</b>	Porcentaje de captación máxima de oxígeno para umbral anaeróbico ( <b>%V02 máx AT</b> )	Continua	Valor en porcentaje
<b>Área aurícula derecha</b>	Área de aurícula derecha ( <b>AAD</b> )	Continua	Valor en cm <sup>2</sup>
<b>Deformación reservorio</b>	Deformación longitudinal de la fase reservorio de la aurícula derecha ( <b>DLRAD</b> )	Continua	Valor en %
<b>Deformación conducto</b>	Deformación longitudinal de la fase de conducto de la aurícula derecha ( <b>DLCAD</b> )	Continua	Valor en %
<b>Deformación bomba</b>	Deformación longitudinal de la fase de bomba de la aurícula derecha ( <b>DLBAD</b> )	Continua	Valor en %
<b>E/E 'derecha</b>	Relación E/E' derecha	Continua	Valor absoluto
<b>Diámetro medio ventrículo derecho</b>	Diámetro a nivel medio del ventrículo derecho ( <b>DmVD</b> )	Continua	Valor en mm
<b>Grosor del ventrículo derecho</b>	Grosor de la pared del ventrículo derecho ( <b>GVD</b> )	Continua	Valor en mm

<b>Deformación global del ventrículo derecho</b>	Deformación longitudinal global de la pared lateral del ventrículo derecho <b>(DLGVD)</b>	Continua	Valor en %
<b>Deformación basal ventrículo derecho</b>	Deformación longitudinal a nivel basal de la pared lateral del ventrículo derecho <b>(DLbVD)</b>	Continua	Valor en %
<b>Deformación medio ventrículo derecho</b>	Deformación longitudinal a nivel medio de la pared lateral del ventrículo derecho <b>(DLmVD)</b>	Continua	Valor en %
<b>Deformación apical ventrículo derecho</b>	Deformación longitudinal a nivel apical de la pared lateral del ventrículo derecho <b>(DLaVD)</b>	Continua	Valor en %
<b>Fracción de expulsión del ventrículo derecho</b>	Fracción de expulsión del ventrículo derecho por 3D <b>(FEVD)</b>	Continua	Valor en %
<b>Volumen aurícula izquierda</b>	Volumen aurícula izquierda <b>(VAI)</b>	Continua	Valor en cm <sup>2</sup>
<b>FEVI</b>	Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo <b>(FEVI)</b>	Continua	Valor en %
<b>E/E 'izquierda</b>	Relación E/E' izquierda	Continua	Valor absoluto

<b>TAPSE (reposo y ejercicio)</b>	Excursión sistólica del anillo tricuspídeo ( <b>TAPSE</b> ) medido en reposo y ejercicio	Continua	Valor en mm
<b>CAF (reposo y ejercicio)</b>	Cambio de área fraccional del ventrículo derecho ( <b>CAF</b> ) medido en reposo y ejercicio	Continua	Valor en %
<b>S' (reposo y ejercicio)</b>	Pico de velocidad del Doppler pulsado a nivel anular ( <b>S'</b> ) medido en reposo y ejercicio	Continua	Valor en cm/s
<b>GC (reposo y ejercicio)</b>	Gasto cardiaco ( <b>GC</b> ) medido en reposo y ejercicio	Continua	Valor en L/min
<b>PSAP (reposo y ejercicio)</b>	Presión sistólica arterial pulmonar ( <b>PSAP</b> ) medida en reposo y ejercicio	Continua	Valor en mm Hg
<b>PAPm (reposo y ejercicio)</b>	Presión arterial pulmonar media ( <b>PAPm</b> ) medida en reposo y ejercicio	Continua	Valor en mm Hg
<b>AVA (reposo y ejercicio)</b>	Acoplamiento ventrículo-arterial ( <b>AVA</b> ) = TAPSE/PSAP medida en reposo y ejercicio	Continua	Valor en mm/mmHg
<b>RVP</b>	Reserva vascular pulmonar ( <b>RVP</b> ) = PAPm/GC	Continua	Valor en mmHg/L/min
<b><math>\Delta</math>TAPSE</b>	$\Delta$ TAPSE = TAPSE esfuerzo- TAPSE reposo	Continua	Valor en mm
<b><math>\Delta</math>CAF</b>	$\Delta$ CAF = CAF esfuerzo-CAF reposo	Continua	Valor en %
<b><math>\Delta</math>S'</b>	$\Delta$ S' = S' esfuerzo- S' reposo	Continua	Valor en cm/s

<b><math>\Delta GC</math></b>	$\Delta GC = GC \text{ esfuerzo} - GC \text{ reposo}$	Continua	Valor en L/min
<b><math>\Delta PSAP</math></b>	$\Delta PSAP = PSAP \text{ esfuerzo} - PSAP \text{ reposo}$	Continua	Valor en mm Hg
<b><math>\Delta AVA</math></b>	$\Delta AVA = TAPSE/PSAP \text{ esfuerzo} - TAPSE/PSAP \text{ reposo}$	Continua	Valor en mm/mmHg

## 8. DESCRIPCIÓN DE LOS APARATOS Y TÉCNICAS QUE SE UTILIZARON EN LA MEDICIÓN DE LAS VARIABLES:

- **Ecocardiograma transtorácico:** Se realizó en dos equipos de ultrasonido cardiaco General Electric Vivid E9 BT11 y un Vivid E9 XD Clear, con un transductor sectorial de 2.5 MHz para las imágenes 2D y un transductor matricial 3D de 4 MHz para las imágenes en 3D. El estudio se almacenó en una estación de trabajo de General Electric. Finalmente se realizó procesamiento de las imágenes obtenidas en el ecocardiograma en el programa Echopac de General Electric Versión 113 Revisión 1.2.

### 8.1 Técnicas utilizadas en la medición de las variables ecocardiográficas:

- **Área de la aurícula derecha:** en una vista apical cuatro cámaras con enfoque en la aurícula derecha se trazó el contorno de la aurícula derecha en la telesístole ventricular desde el anillo tricuspídeo lateral hasta el anillo septal siguiendo el endocardio de la aurícula y excluyendo el área entre las valvas y el anillo, las venas cavas y la orejuela. Se utilizó el software del equipo y de manera automática se obtuvo el valor del área (por planimetría).
- **Volumen de la aurícula izquierda:** en una vista apical cuatro cámaras con enfoque en la aurícula derecha, se eligió en el software la medición de volumen y se trazó el contorno de la aurícula derecha en la telesístole ventricular desde el anillo tricuspídeo lateral hasta el anillo septal siguiendo el endocardio de la aurícula y excluyendo el área entre las valvas y el anillo, las venas cavas y la



orejuela. Este cálculo fue realizado por el método de sumación de discos que realiza automáticamente el equipo.

- **Área de la aurícula izquierda:** en una vista apical cuatro cámaras con enfoque en la aurícula izquierda, se trazó el contorno de la aurícula izquierda en la telesístole ventricular desde el anillo mitral lateral hasta el anillo septal siguiendo el endocardio de la aurícula y excluyendo el área entre las valvas y el anillo, las venas pulmonares y la orejuela. Se utilizó el software del equipo y de manera automática se obtuvo el valor del área (por planimetría).
- **Deformación longitudinal de la aurícula derecha:** en una vista apical 4 cámaras con enfoque de la aurícula derecha, con una tasa de cuadros entre 60 – 80 cuadros por segundo, se adquirieron tres ciclos cardiacos y se realizó el análisis post proceso en el Echopac de General Electric Versión 113 Revisión 1.2 Utilizando la técnica de seguimiento de puntos (software que contiene el programa Echopach) se realizó un trazado manual de los contornos de la aurícula, la pared de la aurícula se dividió automáticamente por el software en seis segmentos. Se consideró la deformación global longitudinal de la fase de reservorio en el pico de deformación de esta curva en telesístole, la fase de conducto o vaciado pasivo se midió en la curva de deformación al inicio de la diástole y la fase de bomba o vaciado activo se midió en la curva de deformación al final de la diástole.
- **Presión sistólica de la arteria pulmonar:** en una vista apical 4 cámaras con doppler color se identificó el flujo de insuficiencia tricuspidea, se colocó el cursor sobre el flujo y con doppler continuo se tomó el espectro de la regurgitación, se midió la velocidad máxima del flujo regurgitante y con la ecuación de Bernoulli se determinó el gradiente máximo ( $4 \times \text{velocidad}^2$ ), al valor del gradiente máximo se sumó la presión estimada de la presión de la aurícula derecha.
- **Presión de la aurícula derecha:** se estimó a partir del diámetro y colapsabilidad a la inspiración de la vena cava inferior. A partir de una vista subcostal eje largo

se midió el diámetro a 1-2 cm de la unión con la aurícula derecha, en perpendicular al eje largo de la vena cava, se midió el diámetro basal y a la inspiración. Si el diámetro fue  $<21$  mm y colapsó  $>50\%$  sugería una presión normal de 0-5 mmHg, si el diámetro fue  $>21$ mm y colapsó  $<50\%$  la presión se consideró alta 10-20 mmHg. En los escenarios en los que el diámetro o la colapsabilidad no cumplieron estos criterios, se usó un valor intermedio (5-10 mmHg).

- **Excursión sistólica del anillo tricuspídeo (TAPSE):** en una vista apical 4 cámaras se colocó el cursor en el anillo tricuspídeo lateral y se adquirió el modo M. En la imagen obtenida se midió la cantidad de movimiento longitudinal del anillo en el pico de la sistóle.
- **Pico sistólico por Doppler tisular de la pared lateral del ventrículo derecho (onda S'):** utilizando una vista apical 4 cámaras se examinó con Doppler tisular colocando el volumen de muestra del Doppler pulsado en el anillo tricuspídeo evitando una angulación mayor a  $15^{\circ}$ , en el espectro Doppler obtenido se midió la velocidad de la onda S'.
- **Cambio de área fraccional:** a partir de una vista apical 4 cámaras se trazó el área del ventrículo derecho en telediástole y en telesístole. Una vez obtenidos estos valores se realizó el cálculo mediante la siguiente formula:  $\text{área telediastólica} - \text{área telesistólica} / \text{área telediastólica}$  y el resultado se multiplicó por 100 obteniendo el porcentaje de acortamiento.
- **Deformación de la pared lateral del ventrículo derecho:** en una vista apical 4 cámaras con enfoque a la pared lateral del ventrículo derecho con una frecuencia de 40 a 80 Hz, utilizando la técnica de speckle-tracking (software que contiene el programa de Echopach), se realizó un trazado manual de la pared lateral del ventrículo derecho, la cual se dividió automáticamente por el software en 3 segmentos y se trazó una curva de deformación de cada uno, representando la deformación longitudinal segmentaria (basal, media y apical).

Para obtener la deformación longitudinal global se tomó en cuenta el promedio de la deformación de los tres segmentos.

- **Fracción de expulsión 3D del ventrículo derecho:** con el transductor matricial se realizó una adquisición volumétrica de ambos ventrículos. En la estación de trabajo con el Echopach se procesó a partir del programa TomTec 4D RV-Volume versión 1.1.0.19 en la que se indicaron las válvulas tricúspide y mitral, el ápex del ventrículo izquierdo y se trazaron los contornos del ventrículo derecho en las vistas 4 cámaras, sagital y coronal. A partir de este procesamiento manual el software realizó un análisis de contornos y estimación de volúmenes y de esta manera el cálculo de la fracción de expulsión.
- **Relación E/e' del ventrículo derecho:** en una vista apical 4 cámaras se colocó el volumen de muestra en las puntas de la válvula tricúspide y se tomó el flujo con Doppler pulsado. En el espectro obtenido se midió la velocidad de la onda E (diastole temprana). Posteriormente utilizando una vista apical 4 cámaras se examinó con Doppler tisular colocando el volumen de muestra del Doppler pulsado en el anillo tricuspídeo evitando angulación mayor a 15°. En el espectro obtenido se midió la velocidad de la onda e'. De los valores obtenidos se realizó una división de la velocidad de la onda E entre la velocidad de la onda e'.

## 9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

El análisis estadístico se realizó con el software de difusión libre R 3.2.3 ([www.r-project.org](http://www.r-project.org)). Se utilizó estadística descriptiva para todas las variables aplicando medidas de tendencia central y dispersión, o frecuencia y porcentaje según correspondiera. Se evaluó la normalidad de las variables continuas utilizando la prueba de Shapiro-Wilk o gráficas de comparación de cuantiles según correspondiera. El análisis bivariado se realizó mediante la prueba t de Student para variables continuas y mediante prueba exacta de Fisher para variables categóricas. Un valor de  $p < 0.05$  se consideró significativo y se reportaron valores de 2 colas.

Se evaluó la precisión diagnóstica de las siguientes pruebas en reposo para predecir hipertensión arterial pulmonar inducida por ejercicio en pacientes con esclerosis sistémica: 1) la deformación longitudinal de la fase de reservorio de la aurícula derecha, 2) la onda S' y 3) los niveles de BNP. Se diseñaron dos modelos estadísticos para explicar los factores clínicos y ecocardiográficos asociados a hipertensión arterial pulmonar inducida por ejercicio en pacientes con esclerosis sistémica.

#### 10. MODELAJE:

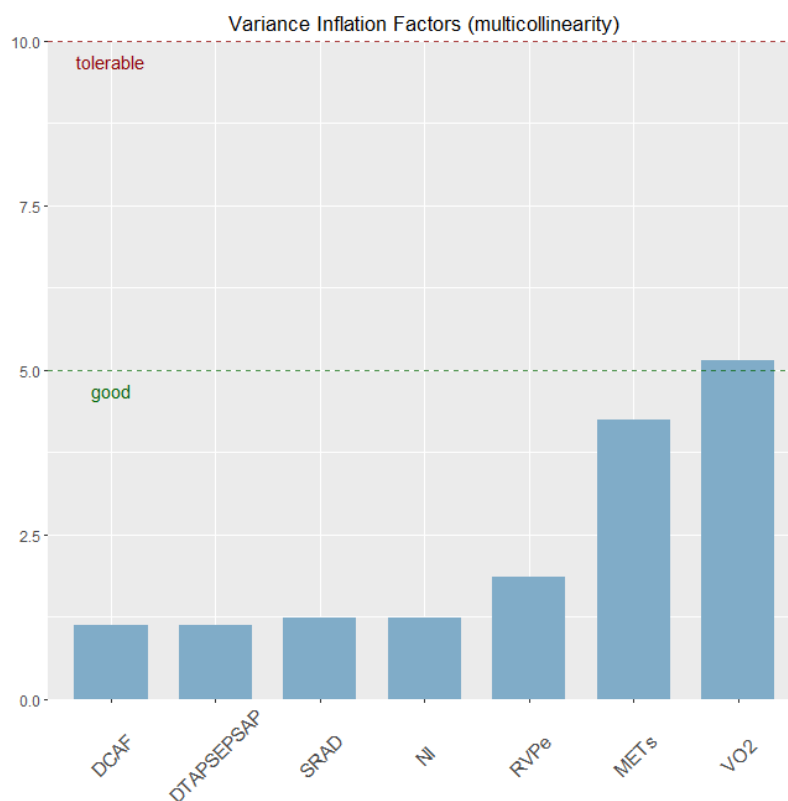
- **Modelo 1:** Se diseñó un modelo de regresión lineal para **EXPLICAR** la relación entre los factores clínicos y ecocardiográficos y la hipertensión arterial pulmonar inducida por ejercicio en pacientes con esclerosis sistémica.

Presión sistólica de la arteria pulmonar en esfuerzo (PSAPe) =  $\Delta\text{CAF} + \Delta\text{AVA} + \Delta\text{DLRAD} + \text{Neumopatía intersticial} < 20\% + \text{RVPe} + \% \text{METs predichas} + \text{V02 máx}$

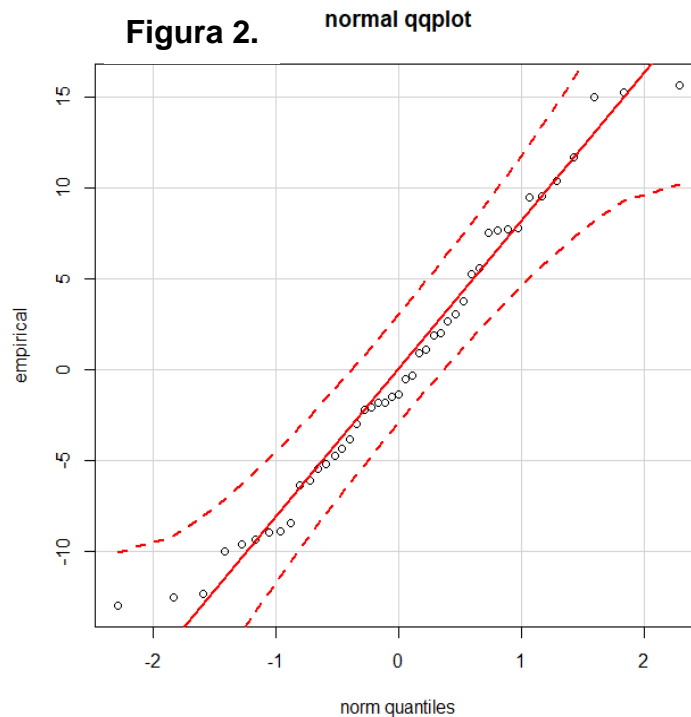
-Modelo con 7 grados de libertad (variables explicativas).

- 1) Los datos clínicos y ecocardiográficos que posiblemente contribuían a la PSAPe en pacientes con esclerosis sistémica fueron introducidos como covariables en un modelo de regresión lineal.
- 2) Se analizó multicolinealidad mediante la función *vif* del paquete *car*. Se encontró evidencia de multicolinealidad entre dos covariables introducidas. Se eliminó la variable con mayor coeficiente (V02 máx) (**Figura 1**).

**Figura 1. Análisis de multicolinealidad**



- 3) Se analizó la presencia de relaciones curvo-lineales gráficamente mediante la función *gam* del paquete *mgcv*. No se encontró evidencia de relaciones curvo-lineales.
- 4) Se simplificó el modelo inicial paso a paso mediante una serie de pruebas de razón de verosimilitud eliminando las covariables con la probabilidad más grande de no ser significativos hasta que todos los términos fueron significativos.
- 5) Se evaluaron los requisitos de normalidad y homocedasticidad en el modelo de forma gráfica. Se encontró que el modelo cumplía con ambos requisitos.  
**(Figura 2).**



6) Se calculó la  $R^2$  ajustada del total del modelo y la  $\epsilon^2$  de las covariables que fueron significativas.

- **Modelo 2:** Se diseñó un modelo de árbol de inferencia condicional buscando como variable de respuesta la presencia de hipertensión arterial pulmonar inducida por ejercicio. Se introdujeron como variables explicativas las siguientes:  $\Delta CAF + \Delta AVA + \Delta DLRAD + \text{Neumopatía intersticial} < 20\% + RVPe + \%METs \text{ predichas} + V02 \text{ máx.}$  Para la elaboración del modelo se utilizó la función *ctree* del paquete *partykit*. La precisión del modelo de predicción fue de 0.7556. Además se realizó la validación del modelo por bootstrap. La precisión del modelo validada por bootstrap fue de 0.6434.

## 11. RESULTADOS:

- **Población en estudio:** Se incluyeron 45 pacientes con diagnóstico de esclerosis sistémica en seguimiento por la cohorte del INCMNSZ y de la consulta externa de Reumatología. La mayoría de los pacientes fueron mujeres ( $n=41$ ; 91.1%), con media de edad al momento de incluirse al estudio de  $48.8 \pm 12.1$  años; 30

(66.7%) pacientes tenían la variedad cutánea limitada. La media del tiempo de evolución de la enfermedad fue de  $95.3 \pm 54.6$  meses. La media de mRSS fue de  $8.5 \pm 6.3$  puntos para los pacientes con esclerosis sistémica cutánea difusa (EScd) y de  $3.5 \pm 3.1$  puntos para el grupo con esclerosis sistémica cutánea limitada (EScl) ( $p=0.01$ ). 14 pacientes (31%) tenían datos de neumopatía intersticial <20% evaluados por tomografía de tórax; 9 de ellos (60.0%) pertenecían al grupo con EScd ( $p=0.006$ ). La media del porcentaje predicho de la CVF fue de  $89.5 \pm 17.4\%$ ; al separarlo por grupos, los pacientes con EScd tuvieron una media de  $84.6 \pm 17.5\%$  y los pacientes con EScl de  $91.9 \pm 17.2\%$  ( $p=0.2$ ). Las medias de los estudios de laboratorio fueron las siguientes: hemoglobina  $13.9 \pm 1.2$  g/dL, péptido natriurético cerebral (BNP)  $43.9 \pm 35.4$  pg/mL, creatina-fosfocinasa (CPK)  $96 \pm 80.5$  UI/L, sin diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. La **Tabla 7**. muestra las características demográficas y clínicas de los pacientes y las diferencias entre los grupos (EScl vs. EScd).

**Tabla 7. Características demográficas y clínicas de los pacientes**

Variable	Total (n=45) (%)	EScl (n=30) (%)	EScd (n=15) (%)	P
<b>Sexo, mujer</b>	41 (91.1)	30 (100)	11 (73.3)	0.009 ¶
<b>NI &lt;20%</b>	14 (31)	5 (16.7)	9 (60.0)	0.006 ¶
	<b>Media (DE)</b>	<b>Media (DE)</b>	<b>Media (DE)</b>	<b>P</b>
<b>Edad (años)</b>	48.8 (12.1)	50.2 (12.2)	46.0 (11.7)	0.3 §
<b>EDx (meses)</b>	95.3 (54.6)	91.6 (46.6)	102.8 (69.4)	0.8 ‡
<b>mRSS (pts)</b>	5.2 (4.9)	3.5 (3.1)	8.5 (6.3)	0.01 ‡
<b>CVF (%)</b>	89.5 (17.4)	91.9 (17.2)	84.6 (17.5)	0.2 ‡
<b>Hb (g/dL)</b>	13.9 (1.2)	14.1 (1.0)	13.7 (1.5)	0.4 §
<b>BNP (pg/mL)</b>	43.9 (35.4)	44.0 (28.6)	43.8 (47.1)	0.4 ‡
<b>CPK (UI/L)</b>	96 (80.5)	75.0 (32.7)	141.0 (126.4)	0.06 ‡

§ Prueba t de Student; ‡ Prueba U de Mann-Whitney; ¶ Prueba exacta de Fisher. Las variables continuas se presentan como media y DE; las categóricas como frecuencia n y %. Abreviaturas: DE, desviación estándar; EScl, esclerosis sistémica cutánea limitada; EScd, esclerosis sistémica cutánea difusa; NI, neumopatía intersticial; EDx, evolución desde el diagnóstico de esclerosis sistémica; mRSS, modified Rodnan Skin Score; CVF, capacidad vital forzada; Hb, hemoglobina; BNP, péptido natriurético cerebral; CPK, creatina-fosfocinasa.

Para valorar la gravedad de la enfermedad, los pacientes fueron evaluados mediante la escala de gravedad de Medsger para esclerosis sistémica, la cual considera los síntomas generales, afección cutánea, vascular, articular, cardíaca, pulmonar, gastrointestinal, renal y muscular (69). Los órganos principalmente afectados fueron: 1) piel  $\geq 1$  (88.9%); articulación/tendón  $\geq 1$  (55.6%); vascular  $\geq 1$  (53.3%) y pulmón  $\geq 1$  (48.9%). Los sistemas con daño más grave (3 y 4 en la escala de Medsger) fueron el vascular (11.1%) y el articular (6.6%). Ningún paciente presentó afección cardiovascular, renal y muscular. Los pacientes con EScd presentaron afección pulmonar con mayor frecuencia que los pacientes con EScl (73.3% vs. 36.7%,  $p=0.03$ ) (Tabla 8 y 9).

**Tabla 8. Escala de gravedad de Medsger para esclerosis sistémica**

Variable	Total, n=45 (%)	EScl, n=30 (%)	EScd, n=15 (%)	P
<b>General (<math>\geq 1</math>)</b>	2 (4.4)	0 (0)	2 (13.3)	0.1 †
<b>Vascular (<math>\geq 1</math>)</b>	24 (53.3)	13 (43.3)	11 (73.3)	0.07 †
<b>Cutáneo (<math>\geq 1</math>)</b>	40 (88.9)	25 (83.3)	15 (100)	0.2 †
<b>Articular (<math>\geq 1</math>)</b>	25 (55.6)	14 (46.7)	11 (73.3)	0.06 †
<b>Múscular (<math>\geq 1</math>)</b>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NA
<b>GI (<math>\geq 1</math>)</b>	15 (33.3)	9 (30)	6 (40)	0.5 †
<b>Pulmonar (<math>\geq 1</math>)</b>	22 (48.9)	11 (36.7)	11 (73.3)	0.03 †
<b>CV (<math>\geq 1</math>)</b>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NA
<b>Renal (<math>\geq 1</math>)</b>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NA

† Prueba exacta de Fisher. Las variables se presentan como frecuencia n (%). Abreviaturas: EScl, esclerosis sistémica cutánea limitada; EScd, esclerosis sistémica cutánea difusa; GI, gastrointestinal; CV, cardiovascular.

**Tabla 9. Escala de gravedad de Medsger para ES**

Sistema afectado	Gravedad	n=45 (%)
<b>General</b>	0	43 (95.6)
	1	0 (0)
	2	2 (4.4)
	3	0 (0)
	4	0 (0)
<b>Vascular</b>	0	21 (46.7)
	1	11 (24.4)
	2	8 (17.8)
	3	5 (11.1)
	4	0 (0)
<b>Cutáneo</b>	0	5 (11.1)
	1	36 (80.0)



	2	4 (8.9)
	3	0 (0)
	4	0 (0)
<b>Articular</b>	0	20 (44.4)
	1	9 (20.0)
	2	12 (26.7)
	3	1 (2.2)
	4	2 (4.4)
<b>Muscular</b>	0	45 (100)
	1	0 (0)
	2	0 (0)
	3	0 (0)
	4	0 (0)
<b>Gastrointestinal</b>	0	30 (66.7)
	1	12 (26.7)
	2	2 (4.4)
	3	0 (0)
	4	0 (0)
<b>Pulmonar</b>	0	23 (51.1)
	1	12 (26.7)
	2	10 (22.2)
	3	0 (0)
	4	0 (0)
<b>Cardiovascular</b>	0	45 (100)
	1,2,3,4	0 (0)
<b>Renal</b>	0	45 (100)
	1,2,3,4	0 (0)

Las variables se presentan como frecuencia n (%).

Respecto al tratamiento de la población en estudio, ningún paciente había recibido ciclofosfamida durante la evolución de su enfermedad. El inmunosupresor más frecuentemente utilizado fue la prednisona en dosis bajas (<7.5 mg/día) (24.4%). El 53.3% de los pacientes recibían algún tipo de vasodilatador: 24.4% utilizaban calcio-antagonistas y 28.8% IECA/ARA II (**Tabla 10**).

**Tabla 10. Tratamiento de la población en estudio**

<b>Variable</b>	<b>n=45 (%)</b>
Prednisona <7.5 mg/día	11 (24.4)
Ciclofosfamida	0 (0)
Azatioprina	4 (8.8)
Mofetil micofenolato	8 (17.8)
Metotrexato	9 (20.0)
Antimaláricos	5 (11.1)

Colchicina	4 (8.8)
Calcio-antagonistas	11 (24.4)
IECA/ARA II	13 (28.8)

Las variables se presentan como frecuencia n (%). Abreviaturas: IECA, inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina; ARA II, antagonistas de los receptores de la angiotensina II.

- Prueba cardiopulmonar con ejercicio (PCPE):** Las **Tabla 11 y 12.** muestran el desempeño de los pacientes con esclerosis sistémica durante la PCPE. Se incluyeron 32 pacientes de los 45 pacientes que realizaron ECOTT cicloergómetro. La media del porcentaje de METs predichas para la edad fue de  $69.3 \pm 17.5\%$ . El 84.8% de los pacientes tuvieron  $<85\%$  de METs predichas para la edad. La media del porcentaje de máxima captación de oxígeno ( $VO_{2Mx}$ ) respecto al predicho fue de  $78.6 \pm 19.5\%$ . Nueve pacientes (27.3%) tuvieron una  $VO_{2Mx} <75\%$ . Finalmente, se determinó la media del porcentaje de captación de oxígeno ( $V_{O_2}$ ) para detonar el inicio de ventilación anaeróbica (umbral anaeróbico) encontrando un valor de  $81.8 \pm 21.3$ . Dos pacientes (6.1%) tuvieron un umbral anaeróbico  $<40\%$ .

**Tabla 11. Prueba cardiopulmonar con ejercicio (PCPE)**

Variable	Media (DE)	Mínimo	Mediana	Máximo
METs máximas	5.7 (1.4)	1.8	6.1	9.1
METsPred (%)	69.3 (17.5)	21	74.5	100
$VO_{2Mx}$ (ml/min/kg)	20.1 (5.0)	6.2	21.1	32
$VO_{2Mx}$ (%)	78.6 (19.5)	23	84	103
Umbral anaeróbico (%)	81.8 (21.3)	21	84	110

Las variables se presentan como media (DE) y mediana con intervalos mínimo-máximo. Abreviaturas: METsPred, porcentaje de METs predichas para la edad;  $VO_{2Mx}$ , máxima captación de oxígeno.

**Tabla 12. Prueba cardiopulmonar con ejercicio (PCPE)**

Variable	n=32 (%)
METsPred $<85\%$	28 (84.8)
$VO_{2Mx} >18.7$ ml/kg/min	22 (68.7)
$VO_{2Mx} <13.8$ ml/kg/min	3 (9.4)
$VO_{2Mx} <75\%$	9 (27.3)
Umbral Anaeróbico $<40\%$	2 (6.1)

Las variables se presentan como frecuencia n (%). Abreviaturas: METsPred, porcentaje de METs predichas para la edad;  $VO_{2Mx}$ , máxima captación de oxígeno.

- **Ecocardiograma transtóraco (ECOTT) en reposo:** La **Tabla 13.** muestra un resumen de los resultados del ECOTT en reposo de los pacientes con esclerosis sistémica.

**Tabla 13. Variables ecocardiográficas en reposo**

Variable	Media (DE)	Mínimo	Mediana	Máximo
AAD (mL)	12.7 (4.7)	3.4	12.0	35
DLRAD (%)	46.2 (10.8)	28	46	70
DLCAD (%)	19.8 (6.7)	6.0	19.5	39
DLBAD (%)	16.5 (6.9)	4.0	17.0	36
DmVD (mm)	26.6 (3.9)	17	27	33
GVD (mm)	4.2 (0.8)	3.0	4.0	6.0
DLGVD (%)	-28 (6.2)	-44	-26.8	-17.6
DLbVD (%)	-27.6 (6.5)	-44	-27	-15
DLmVD (%)	-28.4 (6.5)	-45	-27	-18
DLaVD (%)	-28.2 (6.7)	-43	-27.5	-17
FEVD (%)	53.3 (6.1)	45.5	52.6	69
TAPSE (mm)	22.7 (3.4)	16	23	30
CAF (%)	52.7 (7.6)	38	54	69
S' (cm/s)	12.9 (2.5)	9	13	24
E/E' VD	3.7 (1.1)	2	3.5	6
VAI (mL)	33.5 (10.9)	14	32.8	56
FEVI (%)	65.7 (5.4)	55	66	76
E/E' VI	7.5 (1.6)	3.5	7.1	12
PSAP (mmHg)	25.6 (6.1)	15	25	39
PAPm (mmHg)	17.6 (3.7)	11.2	17.3	25.8
Gasto cardiaco (L/min)	5.0 (1.3)	3.0	4.9	9.7
TAPSE/PSAP(mm/mmHg)	0.9 (0.2)	0.5	0.9	1.6

Las variables se presentan como media (DE) y mediana con intervalos mínimo-máximo. Abreviaturas: AAD, área de aurícula derecha; DLRAD, deformación longitudinal de la fase de reservorio de la aurícula derecha; DLCAD, deformación de la fase de conducto de la aurícula derecha; DLBAD, deformación longitudinal de la fase de bomba de la aurícula derecha; DmVD, diámetro a nivel medio del ventrículo derecho; GVD, grosor del ventrículo derecho; DLGVD, deformación longitudinal global del ventrículo derecho; DLbVD, deformación longitudinal a nivel basal del ventrículo derecho; DLmVD, deformación longitudinal a nivel medio del ventrículo derecho; DLaVD, deformación longitudinal a nivel apical del ventrículo derecho; FEVD, fracción de expulsión del ventrículo derecho; TAPSE, excursión sistólica del anillo tricuspídeo; CAF, cambio de área fraccional; S', pico del Doppler pulsado a nivel anular; VAI, volumen aurícula izquierda; FEVI, fracción de expulsión del ventrículo izquierdo; VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo; PSAP, presión sistólica arterial pulmonar; PAPm, presión arterial pulmonar media.

- **Ecocardiograma transtóraco (ECOTT) cicloergómetro:**

La **Tabla 14.** muestra un resumen de los resultados del ECOTT cicloergómetro de los pacientes con esclerosis sistémica.

**Tabla 14. Variables ecocardiográficas durante el ejercicio**

<b>Variable</b>	<b>Media (DE)</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Mediana</b>	<b>Máximo</b>
TAPSEe (mm)	28.2 (4.4)	18	28	36
CAFe (%)	52.1 (9.3)	35	52	71
S'e (cm/s)	17.3 (3.6)	5	17	28
E/E'e VD	3.9 (1.4)	1.8	3.6	8
PSAPe (mmHg)	48.2 (8.7)	35	47	67
PAPme (mmHg)	31.4 (5.3)	23.4	30.7	42.9
GCE (L/min)	9.5 (1.7)	5.9	9.5	14
RVPe(mmHg/L/min)	3.3 (0.6)	2.1	3.2	5.3
TAPSEe/PSAPe (mm/mmHg)	0.6 (0.14)	0.4	0.6	0.9
E/E'e VI	7.6 (1.8)	0.8	7.5	11

Las variables se presentan como media (DE) y mediana con intervalos mínimo-máximo. Abreviaturas: TAPSE, excursión sistólica del anillo tricuspídeo en esfuerzo; CAF, cambio de área fraccional en esfuerzo; S', pico del Doppler pulsado a nivel anular en esfuerzo; VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo; PSAPe, presión sistólica arterial pulmonar en esfuerzo; PAPm, presión arterial pulmonar media en esfuerzo; GC, gasto cardiaco en esfuerzo; RVPe, reserva vascular pulmonar en esfuerzo.

- **Reserva contráctil del ventrículo derecho:**

La **Tabla 15.** muestra la proporción de pacientes con parámetros de reserva contráctil del ventrículo derecho y de acoplamiento ventrículo-arterial anormales.

\*Valores de referencia obtenidos en sujetos sanos (61).

**Tabla 15. Parámetros anormales de reserva contráctil del ventrículo derecho**

<b>Variable</b>	<b>n=45 (%)</b>
$\Delta$ TAPSE <20%	22 (48.8)
$\Delta$ TAPSE <5 mm	22 (48.8)
$\Delta$ S' <80%	43 (95.5)
$\Delta$ S' <8 mm	40 (88.8)
$\Delta$ TAPSE/PSAP anormal*	23 (51.1)

Las variables se presentan como frecuencia n (%). Abreviaturas:  $\Delta$ , delta (valor en esfuerzo-valor en reposo); TAPSE, excursión sistólica del anillo tricuspídeo en esfuerzo; S', pico del Doppler pulsado a nivel anular en esfuerzo; PSAP, presión sistólica arterial pulmonar. \* $\Delta$ TAPSE/PSAP; valor de referencia:  $-0.6 \pm 0.3$  mm/mmHg.

- **Hipertensión arterial pulmonar inducida por ejercicio:**

La **Tabla 16**. muestra la proporción de pacientes que desarrollaron hipertensión arterial pulmonar inducida por ejercicio (HAPie), así como la frecuencia con la que cumplieron con cada criterio de la definición operacional de HAPie.

**Tabla 16. Hipertensión arterial pulmonar inducida por ejercicio**

<b>Variable</b>	<b>n=45 (%)</b>
HAPie	26 (57.8)
PSAPe >50 mmHg	20 (44.4)
PAPme >30 mmHg y RVPe >3 mmHg/L/min	22 (48.9)
$\Delta$ PSAP >24 mmHg	19 (42.2)

Las variables se presentan como frecuencia n (%). Abreviaturas: HAPie, hipertensión arterial pulmonar inducida por ejercicio; PSAPe, presión sistólica arterial pulmonar en esfuerzo; PAPme, presión arterial pulmonar media en esfuerzo; RVPe, reserva vascular pulmonar en esfuerzo;  $\Delta$ , delta (valor en esfuerzo-valor en reposo).

- **Comparación entre grupos (HAPie vs Sin HAPie):**

En comparación del grupo sin hipertensión arterial pulmonar inducida por ejercicio (HAPie), los pacientes con HAPie tenían una mayor edad ( $p=0.02$ ), mayores niveles de péptido natriurético cerebral (BNP) en sangre ( $p=0.04$ ) y valores más elevados de reserva vascular pulmonar en esfuerzo (RVPe) ( $p<0.001$ ); por otro lado tenían menores valores de deformación longitudinal de la fase de reservorio de la aurícula derecha (DLRAD) ( $p=0.02$ ) y de acoplamiento ventrículo-arterial en ejercicio ( $p<0.001$ ). Si bien no hubo una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos, cabe mencionar que los pacientes con HAPie tenían valores menores de los distintos parámetros de función sistólica del ventrículo derecho en reposo (TAPSE, CAF, onda S'), en comparación con los pacientes sin HAPie. Otras variables que no alcanzaron la significancia estadística, pero que fueron claramente diferentes entre los que tuvieron HAPie y los que no tuvieron HAPie fueron: 1) presencia de neumopatía intersticial <20% (42.3% vs. 15.7%,  $p=0.1$ ); 2) porcentaje de METs predichas para la edad ( $66.5\pm 16\%$  vs.  $74 \pm 1.5\%$ ,  $p=0.3$ ); 3) máxima captación de oxígeno ( $18.8 \pm 4.5$  ml/min/kg vs.  $22.1\pm 5.4$ ,  $p=0.1$ ) (**Tabla 17**).

**Tabla 17. Comparación entre grupos (HAPie vs. Sin HAPie)**

Variable	HAPie (n=26)	Sin HAPie (n=19)	P
Edad (años)	52.3 (11.3)	44.0 (11.7)	0.02 §
Sexo (mujer)	24 (92.3)	17 (89.5)	1.0 ¶
Subtipo cutáneo (EScl)	17 (65.4)	13 (68.4)	1.0 ¶
Neumopatía intersticial <20%	11 (42.3)	3 (15.7)	0.1 ¶
BNP (pg/mL)	49.7 (29.6)	35.5 (41.9)	0.04 ‡
METs Máximas	5.3 (1.2)	6.3 (1.5)	0.1 §
METs Predichas (%)	66.5 (16)	74 (1.5)	0.3 §
V02Mx (ml/min/kg)	18.8 (4.5)	22.1 (5.4)	0.1 §
V02Mx (%)	77.1 (19.2)	81.3 (20.7)	0.4 ‡
Umbral anaeróbico (%)	80.0 (20.8)	84.8 (22.6)	0.3 ‡
AAD (mL)	12.4 (2.8)	13.1 (6.2)	0.7 ‡
DLRAD (%)	42.6 (10.4)	50.5 (9.7)	0.02 §
DLGVD (%)	-28.7 (5.8)	-27.2 (6.7)	0.5 §
DLbVD (%)	-27.7 (7.0)	-27.4 (6.3)	0.9 §
DLmVD (%)	-29.1 (6.0)	-27.6 (7.1)	0.5 §
DLaVD (%)	-29.5 (5.0)	-26.7 (8.1)	0.2 §
FEVD (%)	52.4 (5.6)	54.3 (6.5)	0.4 ‡
VAI (mL)	32.3 (12.2)	34.6 (9.8)	0.5 §
FEVI (%)	64.9 (5.7)	66.5 (5.0)	0.4 §
TAPSE reposo (mm)	22.0 (3.4)	23.6 (3.4)	0.1 §
TAPSE ejercicio (mm)	27.7 (4.2)	28.7 (4.6)	0.5 §
ΔTAPSE (mm)	5.6 (4.4)	5.3 (4.0)	0.9 ‡
CAF reposo (%)	50.8 (8.2)	54.8 (6.4)	0.09 §
CAF ejercicio (%)	49.9 (8.5)	54.4 (9.8)	0.1 §
ΔCAF (%)	-1.7 (12.6)	-0.4 (10.4)	0.7 §
S' reposo (cm/s)	12.4 (2.8)	13.4 (2.0)	0.05 ‡
S' ejercicio (cm/s)	17.4 (3.1)	17.1 (4.3)	0.9 ‡
ΔS' (cm/s)	4.9 (2.4)	3.6 (4.4)	0.2 ‡
E/E' VD reposo	3.5 (1.2)	3.8 (1.0)	0.4 §
E/E' VD ejercicio	4.0 (1.5)	3.9 (1.4)	0.8 §
E/E' VI reposo	7.5 (1.8)	7.4 (1.4)	0.8 §
E/E' VI ejercicio	8.0 (1.4)	6.9 (2.0)	0.08 §
PSAP reposo (mmHg)	26.6 (6.5)	24.0 (5.4)	0.2 §
PSAP ejercicio (mmHg)	53.9 (6.6)	40.4 (3.4)	<0.001 §
ΔPSAP (mmHg)	27.3 (6.0)	16.3 (4.4)	<0.001 §
Gasto cardiaco reposo (L/min)	4.9 (0.9)	5.1 (1.7)	1.0 ‡
Gasto cardiaco ejercicio (L/min)	9.8 (1.7)	9.1 (1.7)	0.1 §
ΔGasto cardiaco (L/min)	4.9 (1.5)	3.9 (2.0)	0.07 §
TAPSE/PSAP(mm/mmHg)	0.8 (0.2)	1.0 (0.2)	0.07 ‡
TAPSEe/PSAPe (mm/mmHg)	0.5 (0.07)	0.7 (0.13)	<0.001 ‡
ΔTAPSE/PSAP	-0.35 (0.24)	-0.30 (0.22)	0.5 §
RVPe (mmHg/L/min)	3.6 (0.5)	2.9 (0.5)	<0.001 §

§ Prueba t de Student; ‡ Prueba U de Mann-Whitney; ¶ Prueba exacta de Fisher. Las variables continuas se presentan como media y DE; las categóricas como frecuencia n y %. Abreviaturas: HAPie, hipertensión arterial

pulmonar inducida por ejercicio; EScl, esclerosis sistémica cutánea limitada; BNP, péptido natriurético cerebral; V02Mx, máxima captación de oxígeno; AAD, área de aurícula derecha; DLRAD, deformación longitudinal de la fase de reservorio de la aurícula derecha; DLGVD, deformación longitudinal global del ventrículo derecho; DLbVD, deformación longitudinal a nivel basal del ventrículo derecho; DLmVD, deformación longitudinal a nivel medio del ventrículo derecho; DLaVD, deformación longitudinal a nivel apical del ventrículo derecho; FEVD, fracción de expulsión del ventrículo derecho; TAPSE, excursión sistólica del anillo tricuspídeo; CAF, cambio de área fraccional; S', pico del Doppler pulsado a nivel anular; VAI, volumen aurícula izquierda; FEVI, fracción de expulsión del ventrículo izquierdo; VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo; PSAP, presión sistólica arterial pulmonar; RVPe, reserva vascular pulmonar en esfuerzo.

- **Precisión diagnóstica de diferentes factores clínicos y ecocardiográficos en el desarrollo de hipertensión arterial pulmonar inducida por ejercicio:**

Se evaluó la precisión diagnóstica de dos variables: 1) deformación longitudinal de la fase reservorio de la auricular derecha (DLRAD) y 2) péptido natriurético cerebral (BNP). Las diferentes áreas bajo la curva de dichas variables se muestran en la **Tabla 18, Figura 3 y 4**. Asimismo, los mejores puntos de corte con su sensibilidad y especificidad respectivas se muestran en la **Tabla 19**. La DLRAD tuvo la mejor precisión para discriminar el desarrollo de hipertensión arterial pulmonar inducida por ejercicio (AUC 0.74,  $p=0.01$ ); el mejor punto de corte para esta variable fue de 41.5% (sensibilidad 89%, especificidad 64%).

**Tabla 18. Análisis de curva ROC entre diferentes variables**

Variable	AUC (IC 95%)	P
DLRAD	0.74 (0.57-0.88)	0.01
BNP	0.68 (0.51-0.84)	0.04

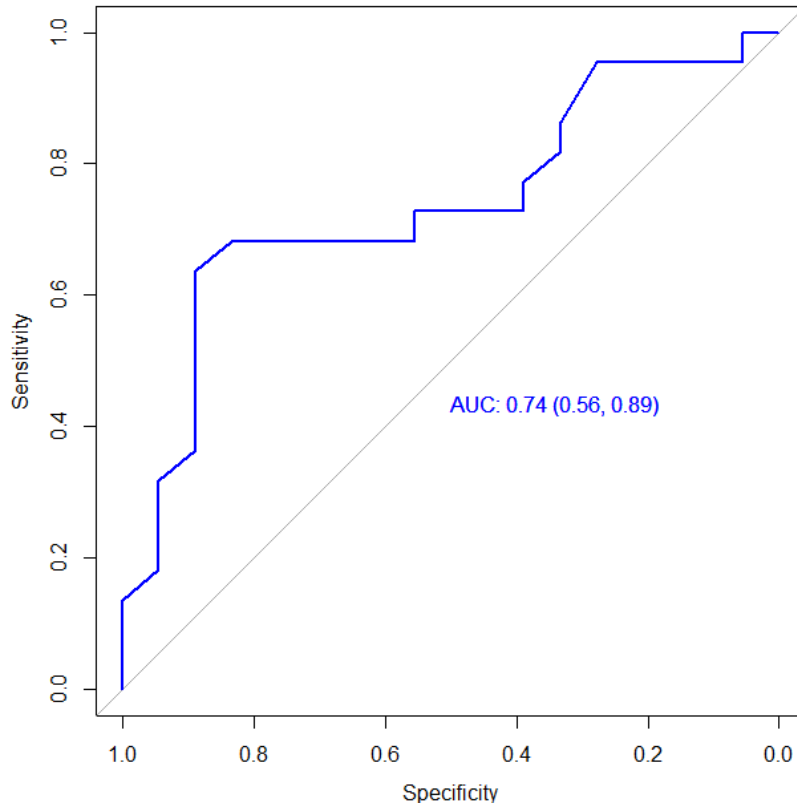
ROC, receiver operating curve analysis; AUC, área bajo la curva; DLRAD, deformación longitudinal de la fase reservorio de la aurícula derecha; BNP, péptido natriurético cerebral.

**Tabla 19. Mejores puntos de corte con su sensibilidad y especificidad respectivas**

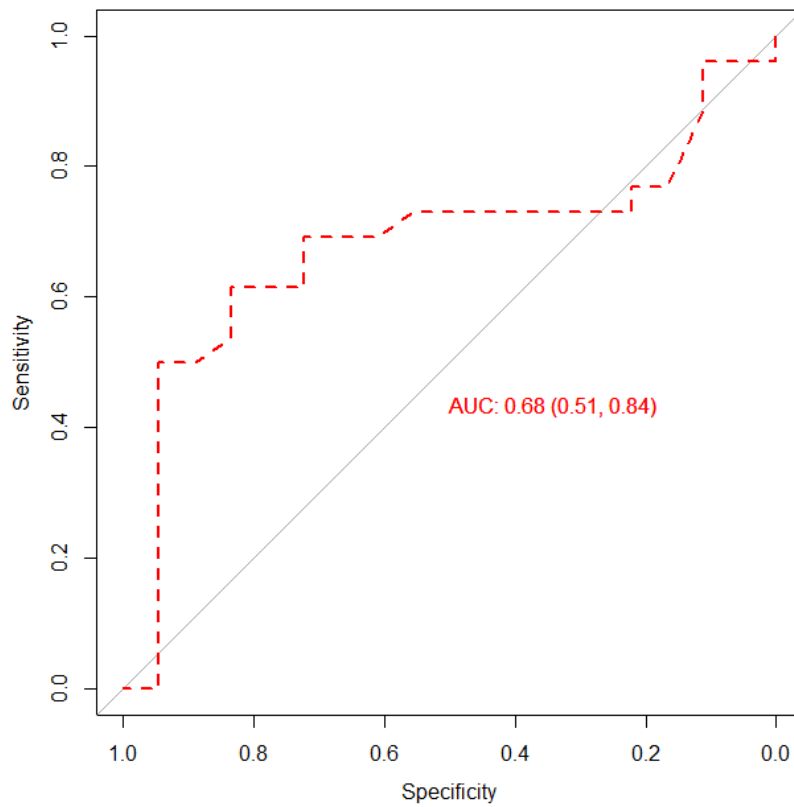
Variable	Mejor punto de corte	Sensibilidad	Especificidad
DLRAD (%)	41.5	89%	64%
BNP (pg/mL)	40.5	83%	62%

DLRAD, deformación longitudinal de la fase reservorio de la aurícula derecha; BNP, péptido natriurético cerebral.

**Figura 3. Curva ROC de DLRAD**



**Figura 4. Curva ROC de BNP**





- **Factores clínicos y ecocardiográficos asociados a hipertensión arterial pulmonar inducida por ejercicio:**

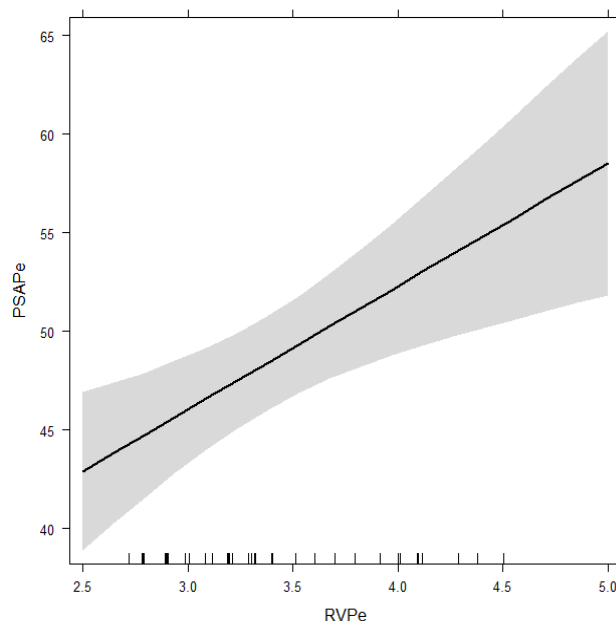
**-Modelo 1:** Los factores clínicos y ecocardiográficos que posiblemente contribuían al desarrollo de hipertensión arterial pulmonar inducida por ejercicio fueron introducidos como covariables en un modelo de regresión lineal. El modelo final es mostrado en la **Tabla 20 y Figura 5**. La reserva vascular pulmonar en esfuerzo (mmHg/L/min) fue el único contribuyente independiente de la presión sistólica arterial pulmonar en esfuerzo (PSAPe). El modelo tuvo una  $R^2$  ajustada de 0.18. Otras covariables no fueron estadísticamente significativas.

**Tabla 20. Regresión lineal múltiple que muestra el factor asociado de forma independiente a PSAP en esfuerzo**

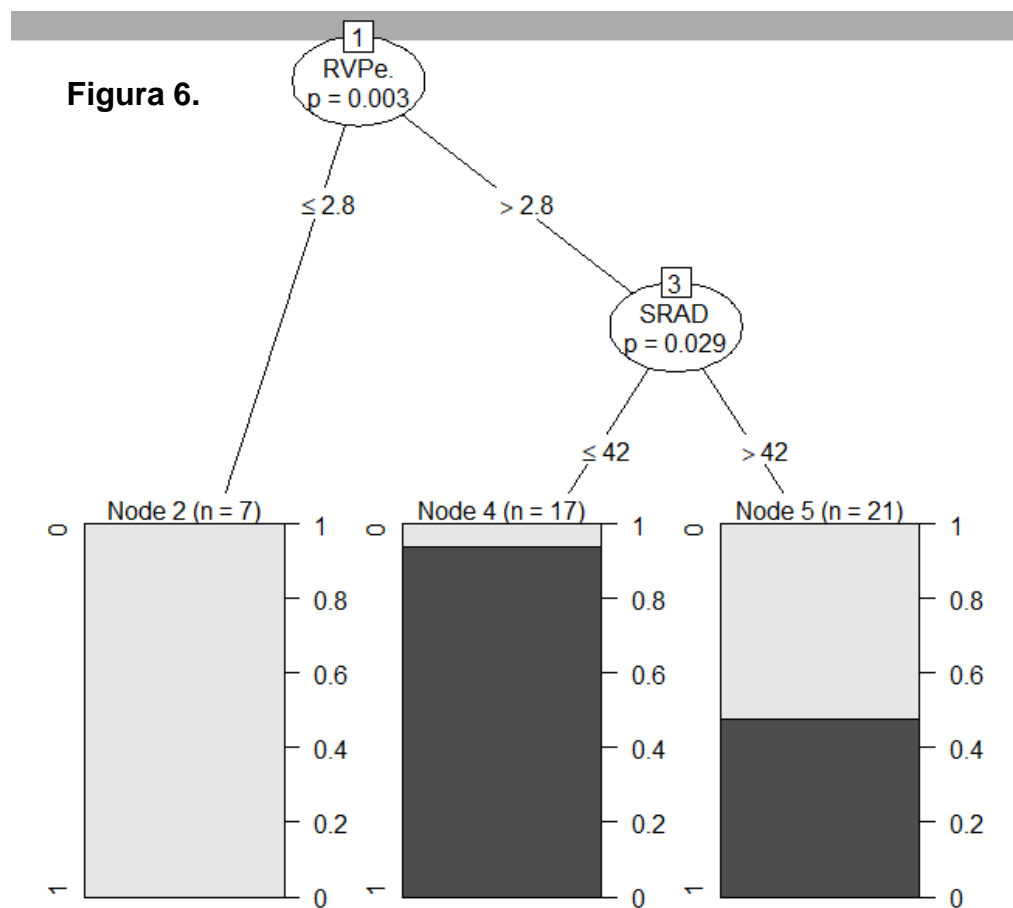
Variable	Coefficiente $\beta$ (IC 95%)	$\epsilon^2$	P
RVPe	6.2 (2.4 a 10.1)	0.18	0.001

$R^2$  ajustada=0.18,  $p=0.001$ . Abreviaturas: PSAP: presión sistólica arterial pulmonar; RVPe, reserva vascular pulmonar en esfuerzo.

**Figura 5.** RVPe effect plot



**-Modelo 2:** Posteriormente, se diseñó un modelo de árbol de inferencia condicional. De igual forma, los factores clínicos y ecocardiográficos que posiblemente contribuían al desarrollo de hipertensión arterial pulmonar inducida por ejercicio fueron introducidos como variables explicativas. El modelo final es mostrado en la **Figura 6**. Se encontró que los pacientes con reserva vascular pulmonar en esfuerzo (RVPe)  $\leq 2.8$  mmHg/L/min tuvieron un 0% de probabilidad de presentar HAPie. Por otro lado, se documentó que los pacientes con RVPe  $> 2.8$  mmHg/L/min y deformación longitudinal de la fase de reservorio de la aurícula derecha (DLRAD)  $\leq 42\%$  tuvieron un 94% de probabilidad de desarrollar HAPie. Finalmente, se encontró que los pacientes con RVPe  $> 2.8$  mmHg/L/min y DLRAD  $> 42\%$  tuvieron un 48% de probabilidad de desarrollar HAPie.



Abreviaturas: RVPe, reserva vascular pulmonar en esfuerzo; SRAD=DLRAD, deformación longitudinal de la fase de reservorio de la aurícula derecha.

## 12. DISCUSIÓN:

- **Hipertensión arterial pulmonar inducida por ejercicio:**

Estudios previos han demostrado que una gran proporción de pacientes con esclerosis sistémica sin diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar tienen un incremento inapropiado en la PSAP estimada por ECOTT durante el ejercicio. Asimismo, se ha documentado que estos pacientes presentan un alto riesgo de desarrollar hipertensión arterial pulmonar manifiesta en un periodo de 1 a 3 años con un pobre pronóstico.

En nuestro estudio, 26 pacientes (57.8%) cumplieron con la definición operacional de hipertensión arterial pulmonar inducida por ejercicio, prevalencia similar a la reportada en estudios previos en pacientes con esclerosis sistémica e HAPie (42). El criterio que con mayor frecuencia cumplieron los pacientes con HAPie fue el de una PAPm >30 mm Hg y una RVP>3 mmHg/L/min (48.9%). Lo anterior, se debe a que esta combinación de criterios hemodinámicos permite una mejor caracterización de la respuesta patológica de la circulación pulmonar durante el ejercicio (sensibilidad del 93% y especificidad del 100%) (23).

- **-Reserva vascular pulmonar e HAPie:**

Un aumento desproporcionado en la PAPm inducido por un incremento en el gasto cardiaco durante el ejercicio traduce una de dos alteraciones: ya sea un incremento en las resistencias vasculares pulmonares, o una transmisión retrógrada de una presión auricular izquierda incrementada. Así al considerar la interacción presión-flujo usando la relación PAPm/gasto cardiaco, es decir, la reserva vascular pulmonar, se puede diferenciar entre enfermedad vascular pulmonar (incremento en la resistencias vasculares) o disfunción diastólica. En general, la PAPm incrementa  $\geq 1$  mm Hg por litro de gasto cardiaco en sujetos normales; los pacientes con enfermedades vasculares pulmonares tienen un incremento  $\geq 3$  mm Hg por litro de gasto cardiaco (mmHg/L/min), reflejando una resistencia vascular pulmonar aumentada. En nuestro estudio, los pacientes con HAPie tuvieron valores más elevados de reserva vascular pulmonar en esfuerzo (RVPe) ( $p < 0.001$ ), al

compararlos con los que no desarrollaron HAPie. Lo anterior, considerando que no hubo diferencias estadísticamente significativas en la función y reserva diastólica del ventrículo izquierdo entre grupos, siendo en ambos normales. En el modelo de regresión lineal múltiple la reserva vascular pulmonar en esfuerzo fue el único contribuyente independiente de la presión sistólica arterial pulmonar en esfuerzo (PSAPe), con una  $R^2$  ajustada de 0.18. Tales hallazgos apoyan la hipótesis de que el aumento en la resistencia vascular pulmonar es un signo temprano de vasculopatía pulmonar en los pacientes con esclerosis sistémica, la cual posiblemente preceda al desarrollo de hipertensión arterial pulmonar manifiesta.

#### **-Deformación longitudinal de aurícula derecha e HAPie:**

D' Alto et al, demostraron que una gran proporción de pacientes con esclerosis sistémica sin hipertensión arterial pulmonar presentan disfunción de la aurícula derecha. Asimismo, documentaron que dicha disfunción ocurría principalmente en los pacientes que tenían una PSAP elevada durante el ejercicio. En nuestro estudio, la deformación longitudinal de la fase reservorio de la aurícula derecha tuvo la mejor precisión para discriminar el desarrollo de hipertensión arterial pulmonar inducida por ejercicio (AUC 0.74,  $p=0.01$ ); el mejor punto de corte para esta variable fue de 41.5% (sensibilidad 89%, especificidad 64%).

#### **-Disfunción ventricular derecha e HAPie:**

Estudios anteriores (42, 43 y 44) han demostrado que los pacientes con esclerosis sistémica e HAPie tienen una disminución de la reserva contráctil del ventrículo derecho (menores  $\Delta$ TAPSE y  $\Delta$ S' vs controles). Si bien en nuestro estudio, los parámetros de reserva contráctil no difirieron entre grupos (HAPie vs sin HAPie), destacó el hecho de que un gran porcentaje de nuestra población tuvo una menor reserva contráctil a la descrita en población sana ( $\Delta$ TAPSE <5mm: 48.8%;  $\Delta$ S'<8mm: 88.8%). Además se encontró que más de la mitad de nuestros pacientes tuvieron desacoplamiento ventrículo arterial durante el ejercicio ( $\Delta$ TAPSE/PSAP anormal\*: 51.1%), siendo éste más evidente en aquéllos que desarrollaron HAPie (TAPSEe/PSAPe:  $0.5 \pm 0.07$  mm/mmHg vs.  $0.7 \pm 0.13$  mm/mmHg,  $p <0.001$ ). Lo

anterior, enfatiza la importancia de “desenmascarar” con el ejercicio la disfunción subclínica del ventrículo derecho, al representar ésta un marcador temprano de enfermedad vascular en pacientes con esclerosis sistémica. Además de que debemos recordar que la capacidad adaptativa del ventrículo derecho para compensar el aumento en la post-carga, será el principal factor determinante de la supervivencia, la carga sintomática y la calidad de vida de los pacientes con hipertensión arterial pulmonar asociada a esclerosis sistémica (31). Lo anterior, muy probablemente explica el peor pronóstico de los pacientes con HAP asociada a esclerosis sistémica, al compararlos con sujetos con HAP idiopática o por otras causas.

#### **-Prueba Cardiopulmonar con Ejercicio (PCPE) e HAPie:**

Estudios anteriores, han analizado el valor diagnóstico de ciertos parámetros obtenidos por PCPE para evaluar la presencia de hipertensión arterial pulmonar asociada a esclerosis sistémica, encontrando que la que la captación máxima de oxígeno ( $VO_2Mx$ ) demostró la mayor precisión diagnóstica (65). En nuestro estudio se encontró que los pacientes con HAPie tuvieron menores valores de  $VO_2Mx$  en comparación con los que no tuvieron HAPie ( $18.8 \pm 4.5$  ml/min/kg vs.  $22.1 \pm 5.4$ ,  $p=0.1$ ). Por otro lado, estudios anteriores han demostrado que alcanzar porcentajes de METs menores a los predichos para edad y sexo (<85% de METs predichas) se correlaciona con mayor mortalidad (69). En nuestro estudio la media del porcentaje de METs predichas para la edad fue de  $69.3 \pm 17.5\%$ . El 84.8% de los pacientes tuvieron <85% de METs predichas para la edad. Además, esta variable fue claramente diferente entre los que tuvieron HAPie y los que no tuvieron HAPie (% de METs predichas para la edad:  $66.5 \pm 16\%$  vs.  $74 \pm 1.5\%$ ,  $p=0.3$ ). Cabe mencionar que tales hallazgos no parecen ser resultado de un mal acondicionamiento físico, considerando que el 72.7% de la población tuvieron una  $VO_2Mx >75\%$  y que un 93.9% tuvieron un umbral anaeróbico >40%.

- **Factores ecocardiográficos asociados a HAPie:**

En nuestro estudio, mediante el análisis de árbol de inferencia condicional se encontró que la combinación de una RVPe >2.8 mmHg/L/min aunado a una DLRAD ≤42%, ofrecía una probabilidad del 94% de presentar HAPie en los pacientes con esclerosis sistémica.

### **13. LIMITACIONES:**

Existen varias limitantes en nuestro trabajo. Por una parte el número de pacientes en nuestra población aún no es lo suficientemente grande para realizar análisis con mayor poder estadístico. Además, no contamos con la información sobre PCPE del 100% de los pacientes, ésta pérdida representa una limitación para el análisis bivariado. Por otra parte, los estudios ecocardiográficos fueron realizados por un operador y no contamos con un segundo examinador para validar por completo los datos reportados y establecer la relación inter-operador. Asimismo, tal y como se ha establecido en estudios previos, los pacientes con esclerosis sistémica tienen un proceso fibrótico en el miocardio, por lo que sería de utilidad tener una resonancia magnética de corazón para determinar el grado de fibrosis que tiene nuestro grupo de pacientes, ya que esto podría influir en las alteraciones reportadas de la reserva contráctil del ventrículo derecho. Otra limitante es la falta de valores de referencia de reserva contráctil del ventrículo derecho para nuestra población.

### **14. CONCLUSIONES:**

La hipertensión arterial pulmonar así como la disfunción ventricular derecha asociada a ésta, representan una de las principales causas de mortalidad en los pacientes con esclerosis sistémica.

Hasta nuestro conocimiento, éste es el primer estudio que analiza a un grupo de pacientes con esclerosis sistémica sin otras comorbilidades cardiovasculares relevantes, con estudios de prueba cardiopulmonar con ejercicio y ecocardiografía de estrés con ejercicio físico, en donde se demuestra que existe vasculopatía pulmonar y disfunción del ventrículo derecho no evidenciada por el ECOTT en

reposo. En nuestro estudio, se encontró que la combinación de una reserva vascular pulmonar en esfuerzo  $>2.8$  mmHg/L/min aunado a una deformación longitudinal de la fase de reservorio de la aurícula derecha  $\leq 42\%$ , ofrecía una probabilidad del 94% de presentar hipertensión arterial pulmonar inducida por ejercicio en los pacientes con esclerosis sistémica. Se requerirán más estudios para analizar si el incremento de la resistencia vascular pulmonar en esfuerzo aunado a la disfunción de la aurícula derecha evaluados mediante ECOTT cicloergómetro pueden ayudar a mejorar el diagnóstico temprano de la hipertensión arterial pulmonar en pacientes con esclerosis sistémica.

Asimismo, en nuestro estudio se encontró que la disfunción del ventrículo derecho es muy frecuente en pacientes con esclerosis sistémica, incluso en aquéllos sin HAP, lo cual podría explicar, al menos en parte, el peor pronóstico de los pacientes con esclerosis sistémica que desarrollan HAP, comparado con los pacientes con HAP por otras causas. Futuros estudios deberían enfocarse a diseñar estrategias terapéuticas tempranas para evitar o retrasar la disfunción del ventrículo derecho en pacientes con esclerosis sistémica, lo cual podría tener un impacto benéfico en la sobrevida de los pacientes, particularmente aquéllos que desarrollen HAP.

Finalmente, creemos que el establecer el ECOTT cicloergómetro como estudio de tamizaje en pacientes con esclerosis sistémica podría dar oportunidad a establecer un diagnóstico y manejo más temprano, para mejorar la calidad funcional y disminuir la velocidad de progresión del daño por hipertensión arterial pulmonar en los pacientes con esclerosis sistémica.

## 15. BIBLIOGRAFIA:

1. Bossini-Castillo L, López-Isac E, Mayes MD, Martín J. Genetics of systemic sclerosis. *Semin Immunopathol* 2015; 37: 443–51.
2. Wirz EG, Jaeger VK, Allanore Y, et al. Incidence and predictors of cutaneous manifestations during the early course of systemic sclerosis: 10-year longitudinal study from the EUSTAR database. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 1285–92.
3. Diab S, Dostrovsky N, Hudson M, et al. Systemic sclerosis sine scleroderma: a multicenter study of 1417 subjects. *J Rheumatol* 2014; 41: 2179–85.
4. LeRoy, E. C. et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J. Rheumatol.* 15, 202–205 (1988).
5. Steen, V. D. Autoantibodies in systemic sclerosis. *Semin. Arthritis Rheum.* 35, 35–42 (2005).
6. Nihtyanova SI, Schreiber BE, Ong VH, et al. Prediction of pulmonary complications and long-term survival in systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66: 1625–35.
7. Shahane, A. Pulmonary hypertension in rheumatic diseases: epidemiology and pathogenesis. *Rheumatol. Int.* 33, 1655–1667 (2013).
8. Morrisroe K, Hug M, Stevens E, et al. Risk factors for the development of pulmonary arterial hypertension in Australian systemic sclerosis patients: results from a large multicenter cohort study. *BMC Pulm Med* 2016; 16:134.
9. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 940-4.
10. Fisher MR, Mathai SC, Champion HC, Girgis RE, HoustonHarris T, Hummers L, Krishnan JA, Wigley F, Hassoun PM. Clinical differences between idiopathic and scleroderma related pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum* 2006;54: 3043–3050.
11. Hachulla E, Carpentier P, Gressin V, et al. Risk factors for death and the 3-year survival of patients with systemic sclerosis: the French itinéraire-sclérodermie study. *Rheumatology* 2009; 48:304-308.
12. Hatano S, Strasser T, eds. Primary Pulmonary Hypertension. Report on a WHO Meeting. Geneva, World Health Organization, 1975.



13. McGoon M, Gutterman D, Steen V, et al. American College of Chest Physicians. Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004; 126:145-345.
14. Hoeper MM, Lee SH, Voswinckel, et al. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:2546-52.
15. Bissell LA, Anderson M, et. Al. Consensus best practice pathway of the UK Systemic Sclerosis Study group: management of cardiac disease in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Jun 1; 56(6):912-921.
16. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. ESC Scientific Document Group 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the joint task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2016; 37:67-119.
17. Coghlan JG, Denton CP, Grunig E, Bonderman D, Distler O, Khanna D, et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73:1340–9.
18. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009; 34: 1219-1263.
19. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, et al. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: A systematic review. *Eur Respir J* 2009; 34: 888-894.
20. Lau EMT, Humbert M, Celermajer DS. Early detection of pulmonary arterial hypertension. *Nat Rev Cardiol* 2015; 12: 143-155.
21. Tolle JJ, Waxman AB, Van Horn TL, et al. Exercise-induced pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2008; 118: 2183-2189.
22. Naeije R, Vanderpool R, Dhakal BP, et al. Exercise induced pulmonary hypertension: physiological basis and methodological concerns. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187:576-583.
23. Herve P, Lau EM, Sitbon O, et al. Criteria for diagnosis of exercise pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2015; 46:728-37.

24. Nagel C, Henn P, Ehlken N, et al. Stress Doppler echocardiography for early detection of systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Res Ther* 2015; 17:165.
25. Suzuki K, Akashi YJ, Manabe M, et al. Simple exercise echocardiography using a Master's two-step test for early detection of pulmonary arterial hypertension. *J Cardiol* 2013; 62:176-82.
26. Denton CP, Cailles JB, Phillips GD, et al. Comparison of Doppler echocardiography and right heart catheterization to assess pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Rheumatology* 1997; 36:239-43.
27. Condliffe R, Radon M, Hurdman J, et al. CT pulmonary angiography combined with echocardiography in suspected systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *Rheumatology* 2011; 50:1480-6.
28. Voilliot D, Magne J, Dulgheru R, et al. Prediction of new onset of resting pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Arch Cardiovas Dis* 2016; 109:268-77.
29. Codullo V, Caporali R, Cuomo G, et al. Stress Doppler echocardiography in systemic sclerosis: evidence for a role in the prediction of pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum* 2013; 65:2403-11.
30. Yang S, Wu J, Lei S, et al. Abnormal pulmonary artery systolic pressure response after exercise in systemic sclerosis patients: a PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine* 2019; 98:6.
31. Vonk-Noordegraaf A, Haddad F, Chin KM, et al. Right heart adaptation to pulmonary arterial hypertension: physiology and pathobiology. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62: D22-D33.
32. Ruiz-Cano MJ, Escribano P, Alonso R, et al. Comparison of baseline characteristics and survival between patients with idiopathic and connective tissue disease-related pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant*. 2009; 28: 621-627.
33. Argula RG, Karwa A, Lauer A, et al. Differences in right ventricular functional changes during treatment between systemic sclerosis-associated pulmonary

- arterial hypertension and idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Ann Am Thorac Soc.* 2017; 14:682-689.
34. Mathai SC, Bueso M, Hummers L, et al. Disproportionate elevation of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in scleroderma-related pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2010; 35: 95-104.
  35. Tedford RJ, Mudd JO, Girgis RE, et al. Right ventricular dysfunction in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *Circ Heart Fail.* 2013; 6: 953-963.
  36. Hassoun PM. The right ventricle in scleroderma (2013 Grover Conference Series). *Pulm Cir.* 2015; 5:3-14.
  37. Grünig E, Tiede H, Enyimayew E, et al. Assessment and prognostic relevance of right ventricular contractile reserve in patients with severe pulmonary hypertension. *Circulation.* 2013; 128: 2005-2015.
  38. Blumberg FC, Artz M, Lange T, et al. Impact of right ventricular reserve on exercise capacity and survival in patients with pulmonary hypertension. *Eur J Heart Fail.* 2013; 15: 771-775.
  39. Guazzi M, Naeije R, Arena R. Echocardiography of right ventriculoarterial coupling combined with cardiopulmonary exercise testing to predict outcome in heart failure. *Chest.* 2015; 148: 226-234.
  40. Hsu S, Houston BA, Tampakakis E, et al. Right ventricular functional reserve in pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2016; 133: 2413-2422.
  41. Hsu S, Kokkonen-Simon KM, Kirk JA, et al. Right ventricular myofilament functional differences in humans with systemic sclerosis-associated versus idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2018; 137: 2360-2370.
  42. D'Alto, M, Ghio S, D'Andrea A, et al. Inappropriate exercise-induced increase in pulmonary artery pressure in patients with systemic sclerosis. *Heart* 2010; 97: 112-117.
  43. Chia EM, Lau EMT, Xuan W, et al. Exercise testing can unmask right ventricular dysfunction in systemic sclerosis patients with normal resting pulmonary artery pressure. *International Journal of Cardiology* 2016; 204:179-186.

44. Ojeda-Moreno RC, Fritche-Salazar JF, Rodríguez-Zanella H, et al. Detección temprana de hipertensión pulmonar en pacientes con esclerosis sistémica mediante ecocardiografía con estrés físico. *Rev Mex Cardiol* 2019; 30 (s1): s4-s67.
45. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guías para la evaluación ecocardiográfica de las cámaras derechas en el adulto: un reporte de la Asociación Americana de Ecocardiografía. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23: 685-713.
46. Badesch DB, Champion HC, Sanchez MA, et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: S55-66.
47. Chemla D, Castelain V, Humbert M, et al. New formula for predicting mean pulmonary artery pressure using systolic pulmonary artery pressure. *Chest*. 2004; 126: 1313-1317.
48. Guazzi M, Bandera F, Pelissero G, et al. Tricuspid annular plane systolic excursion and pulmonary arterial systolic pressure relationship in heart failure: an index of right ventricular contractile function and prognosis. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2013; 305: 1373-81.
49. Tello KAJ, Ghofrani HA, Naeije R, et al. Relevance of the TAPSE/PASP ratio in pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol.* 2018 (266): 222-228.
50. Chow PC, Liang XC, Cheung EW, et al. New twodimensional global longitudinal strain and strain rate imaging for assessment of systemic right ventricular function. *Heart* 2008; 94: 855-9.
51. Rai Aitzaz Bin Sultan, et al. (2015). Speckle Tracking Echocardiography of the Right Atrium: The Neglected Chamber. *Clin. Cardiol*, 38, 692 - 697.
52. Padeletti Margherita, et al. (2012). Reference Values of Right Atrial Longitudinal Strain Imaging by Two-Dimensional Speckle Tracking. *Echocardiography*, 29, 147 – 152.
53. Durmus E, Sunbul M, Tigen K, et al. Right ventricular and atrial functions in systemic sclerosis patients without pulmonary hypertension: Speckle-tracking echocardiographic study. *Herz.* 2015 (40): 709-715.

54. N6grádi A, Porpáczy A, Porcsa L, et al. Relation of right atrial mechanics to functional capacity in patients with systemic sclerosis. *The American Journal of Cardiology* 2018; 122 (7): 1249-1254.
55. Meris A, Faletra F, Conca C, et al. Timing and magnitude of regional right ventricular function: a speckle tracking-derived strain study of normal subjects and patients with right ventricular dysfunction. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23:823-831.
56. Park JH, Chol JO, Park SW, et al. Normal references of right ventricular strain values by two-dimensional strain echocardiography according to age and gender. *Int J Cardiovas Imaging.* 2018;34(2):177-183.
57. Muraru D, Onciul S, Peluso D, et al. Sex-and Method-Specific Reference Values for Right Ventricular Strain by 2-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography. *Cir Cardiovasc Imaging.* 2016; 9(2).
58. Rudski LG, Gargani L, Armstrong WF, et al. Stressing the Cardiopulmonary Vascular System: The Role of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2018; 31(5): 527-550.
59. Sharma T, Lau EMT, Choudhary P, et al. Dobutamine stress for evaluation of right ventricular reserve in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2015; 45: 700-8.
60. Almeida AR, Loureiro MJ, Lopes LL, et al. Echocardiographic assessment of right ventricular contractile reserve in patients with pulmonary hypertension. *Rev Port Cardiol* 2014; 33: 155-63.
61. D'Alto M, Pavelescu A, Argiento P, et al. Echocardiographic assessment of right ventricular contractile reserve in healthy subjects. *Echocardiography* 2016;1-8
62. American Thoracic Society; American College of Chest Physicians. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 167(2):211-77.
63. Dumitrescu D, Oudiz RJ, Karpouzas G, et al. Developing pulmonary vasculopathy in systemic sclerosis detected with non-invasive cardiopulmonary exercise testing. *PLoS One.* 2010; 5(12): e14293.

64. Mezzani A, Agostoni P, et al. Standards for the use of cardiopulmonary exercise testing for the functional evaluation of cardiac patients: a report from the Exercise Physiology Section of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2009; 16(3):249-67.
65. Dumitrescu D, Nagel C, Kovacs G, et al. Cardiopulmonary exercise testing for detecting pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Heart.* 2017; 103(10):774-782.
66. Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72 (11): 1747-55.
67. Medsger TA Jr, Silman AJ, et al. A disease severity scale for systemic sclerosis: development and testing. *J Rheumatol.* 1999; 26(10): 2159-67.
68. Dolgin M, Association NYH, Fox AC, Gorlin R, Levin RI, New York Heart Association. Criteria Committee. Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels. 9<sup>a</sup> Ed. Lippincott Williams and Wilkins. 1994
69. Masri A, Goodman AL, Barr T, et al. Predictors of long-term outcomes in asymptomatic patients with severe aortic stenosis and preserved left ventricular systolic function undergoing exercise echocardiography. *Cir Cardiovasc Imaging.* 2016; 9(7).