



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO**

CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE

**IMPLEMENTACIÓN DE LA RELACIÓN DE LA EXCURSIÓN SISTÓLICA DEL
ANILLO TRICUSPÍDEO / PRESIÓN SISTÓLICA DE LA ARTERIA PULMONAR
PARA SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES CON HIPERTENSIÓN
PULMONAR POR TROMBOEMBOLISMO PULMONAR CRÓNICO DEL
CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:
CARLOS JESUS GONZALEZ GUTIERREZ**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN
CARDIOLOGÍA**

**ASESOR DE TESIS:
DRA. JULIETA DANIRA MORALES PORTANO**



CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX, OCTUBRE DEL 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AUTORIZACIONES

DR. FÉLIX MARTÍNEZ ALCALA
Subdirector de enseñanza e investigación
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE

DR. ENRIQUE BENITO GOMEZ ALVAREZ
Profesor titular del curso de Especialidad Cardiología
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE

DRA. JULIETA DANIRA MORALES PORTANO
Asesor de tesis del curso de Especialidad Cardiología
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE

DR. CARLOS JESUS GONZALEZ GUTIERREZ
Residente de Cardiología
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE

AGRADECIMIENTOS

Gracias por las enseñanzas otorgadas y adquiridas en esta etapa de vida, agradezco a mis maestros la oportunidad otorgada de ser mejor cada día.

Gracias a mis incasables e imparables compañeros; por ser hermanos, cómplices y los cardiólogos que más admiro y respeto

ÍNDICE

HOJA FRONTAL.....	1
AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIA.....	3
INDICE.....	4
RESÚMEN.....	5
ABREVIATURAS.....	6
INTRODUCCION.....	7
ANTECEDENTES.....	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	14
JUSTIFICACIÓN.....	15
OBJETIVOS.....	16
MATERIAL Y MÉTODOS.....	17
RESULTADOS.....	20
ANÁLISIS Y DISCUSIÓN.....	23
CONCLUSIONES.....	24
BIBLIOGRAFÍA.....	25

RESUMEN

La hipertensión pulmonar por tromboembolismo pulmonar crónico es una enfermedad causada por la obstrucción persistente de las arterias pulmonares, desde los ramos principales, hasta los ramos subsegmentarios derivado de trombos organizados, redistribuyendo el flujo y remodelado secundario del árbol pulmonar microvascular. Hasta este momento en nuestro país no se cuenta con una estadística precisa sobre esta condición, debido a que la tromboembolia pulmonar aguda es infraestimada y por ende no recibe el tratamiento inicial adecuado para evitar la progresión a HPTEPC, posterior a esto, la evolución temporal es gradual conforme las modificaciones vasculares previamente descritas se organizan hasta el punto necesario de generar síntomas progresivos en el paciente, que pueden ser desde muy sutiles y pasar desapercibidos, hasta síntomas ampliamente marcados que traducen severidad de la enfermedad e inclusive la no reversibilidad de la misma.

El rasgo principal de la HPTEC es la transformación fibrótica de trombos arteriales pulmonares que causa obstrucción mecánica fija en las arterias pulmonares y lleva a un exceso de flujo en el lecho arterial pulmonar abierto. Los parámetros ecocardiográficos aislados que subroga precarga y postcarga del ventrículo derecho de forma aislada no consiguen delimitar la evolución del paciente.

Adicional a esto el paciente de forma recurrente realiza seguimiento ecocardiográfico, por ello correlacionar parámetros de precarga-postcarga como subrogado del acoplamiento ventrículo arterial permite situar al paciente en un parámetro objetivo; la relación TAPSE/PSAP es un índice accesible, rentable y que aporta información del estado actual, como se refirió previamente, existe una relación inversamente proporcional adecuadamente definida entre la relación TAPSE/PSAP y clase funcional por OMS.

ABREVIATURAS

- Ecocardiografía transtorácica [ECOTT]
- Ecocardiografía transesofágica [ECOTE]
- Doppler de onda pulsada [PW]
- Doppler de onda continua [CW]
- Doppler tisular [TDI]
- Hipertensión pulmonar [HP]
- Hipertensión pulmonar por tromboembolismo pulmonar crónico [HPTEPC]
- Hipertensión pulmonar grupo 4 [HP4]
- Ventrículo derecho [VD]
- Ventrículo izquierdo [VI]
- Atrio derecho [AD]
- Atrio izquierdo [AI]
- Arteria pulmonar [AP]
- Aorta [Ao]
- Válvula pulmonar [VP]
- Válvula tricúspide [VT]
- Presión sistólica de la arteria pulmonar [PSAP]
- Presión media de la arteria pulmonar [PMAP]
- Presión diastólica de la arteria pulmonar [PDAP]
- Fracción de acortamiento del ventrículo derecho [FACVD]
- Fracción de eyección del ventrículo derecho [FEVD]
- Caminata de 6 minutos [C6M]
- Prueba cardiopulmonar [CPET]
- Onda s' de la pared libre del ventrículo derecho [s' VD]
- Onda e' de la pared libre del ventrículo derecho [e' VD]
- Onda a' de la pared libre del ventrículo derecho [a' VD]
- Onda de llenado ventricular transtricuspídea [Et]
- Onda de llenado atrial transtricuspídea [At]
- Excursión sistólica del anillo tricuspídeo [TAPSE]
- Relación entre la Excursión sistólica del anillo tricuspídeo y la Presión sistólica de la arteria pulmonar [TAPSE/PSAP]
- Relación E/e' tricuspídea [E/e' t]
- Trombosis venosa profunda [TVP]
- Trombosis venosa superficial [TVS]
- Anticoagulantes orales [OA]
- Anticoagulantes orales directos [DOAC]
- Diabetes tipo 2 [DT2]
- Hipertensión arterial sistémica [HAS]

INTRODUCCIÓN

La hipertensión pulmonar por tromboembolismo pulmonar crónico es una enfermedad causada por la obstrucción persistente de las arterias pulmonares, desde los ramos principales, hasta los ramos subsegmentarios derivado de trombos organizados, redistribuyendo el flujo y remodelado secundario del árbol pulmonar microvascular.

Hasta este momento en nuestro país no se cuenta con una estadística precisa sobre esta condición, debido a que la tromboembolia pulmonar aguda es infra estimada y por ende no recibe el tratamiento inicial adecuado para evitar la progresión a HPTEPC, posterior a esto, la evolución temporal es gradual conforme las modificaciones vasculares previamente descritas se organizan hasta el punto necesario de generar síntomas progresivos en el paciente, que pueden ser desde muy sutiles y pasar desapercibidos, hasta síntomas ampliamente marcados que traducen severidad de la enfermedad e inclusive la no reversibilidad de la misma.

El rasgo principal de la HPTEC es la transformación fibrótica de trombos arteriales pulmonares que causa obstrucción mecánica fija en las arterias pulmonares y lleva a un exceso de flujo en el lecho arterial pulmonar abierto. Los parámetros ecocardiográficos aislados que subroga precarga y postcarga del ventrículo derecho de forma aislada no consiguen delimitar la evolución del paciente.

Adicional a esto el paciente de forma recurrente realiza seguimiento ecocardiográfico, por ello correlacionar parámetros de precarga-postcarga como subrogado del acoplamiento ventrículo arterial permite situar al paciente en un parámetro objetivo; la relación TAPSE/PSAP es un índice accesible, rentable y que aporta información del estado actual, como se refirió previamente, existe una relación inversamente proporcional adecuadamente definida entre la relación TAPSE/PSAP y clase funcional por OMS.

ANTECEDENTES

La hipertensión pulmonar por tromboembolismo pulmonar crónico es una enfermedad causada por la obstrucción persistente de las arterias pulmonares, desde los ramos principales, hasta los ramos subsegmentarios derivado de trombos organizados, redistribuyendo el flujo y remodelado secundario del árbol pulmonar microvascular. Hasta este momento en nuestro país no se cuenta con una estadística precisa sobre esta condición, debido a que la tromboembolia pulmonar aguda es infraestimada y por ende no recibe el tratamiento inicial adecuado para evitar la progresión a HPTEPC [1, 2.], posterior a esto, la evolución temporal es gradual conforme las modificaciones vasculares previamente descritas se organizan hasta el punto necesario de generar síntomas progresivos en el paciente, que pueden ser desde muy sutiles y pasar desapercibidos, hasta síntomas ampliamente marcados que traducen severidad de la enfermedad e inclusive la no reversibilidad de la misma. Acorde a lo establecido en la guía de la sociedad europea de cardiología en su última emisión, se estimó una incidencia acumulada de HPTEPC entre 0,1-9,1% en los primeros 2 años tras un episodio de TEP sintomática [3.]. En esta guía se menciona acerca del esfuerzo y seguimiento del sistema de salud para pacientes con TEP aguda a fin de encontrar el momento óptimo para realizar el diagnóstico de esta condición.

En Suiza se evaluó un estudio observacional prospectivo para el cribado y la detección de HPTEPC incluyó a pacientes con TEP aguda en 11 centros desde marzo de 2009 hasta noviembre de 2016, el cribado de HPTEPC se realizó a los 6,12 y 24 meses mediante un algoritmo que incluía una llamada telefónica para valorar la disnea, realizar estudios como ECOTT, cateterismo de corazón derecho y confirmación radiológica de la HPTEPC; de los 508 pacientes examinados a lo largo de 2 años, la incidencia de la HPTEPC después de un evento de TEP fue de 3,7/1.000 pacientes/ año, con una incidencia acumulada en 2 años del 0,79%. Concluyendo respecto a esto la HPTEPC requiere un alto porcentaje de sospecha en paciente que presentaron un evento de TEP aguda, esto deriva en la necesidad oportuna de diagnóstico a fin de iniciar el tratamiento específico para dicha entidad para la modificación de la historia natural de esta entidad sin tratamiento [3, 4, 5.].

El segundo problema importante que supone la HPTEPC posterior al diagnóstico e inicio de tratamiento; no farmacológico, farmacológico, intervencionista o quirúrgico es la optimización y la evaluación de la progresión de la HPTEPC, considerar estos dos puntos puede resultar como algo simple, pero deriva en estudios sumamente complejos y con alto riesgo, además que por sí solos no reflejan un punto definitivo sobre la enfermedad. Para entender la necesidad de elementos de diagnóstico y seguimiento que mejoren la atención de los pacientes con HPTEPC se requiere la comprensión de la fisiología del ventrículo derecho en combinación con la circulación pulmonar, la evaluación de este por ecocardiografía, [6, 7.] el origen y fisiopatología del tromboembolismo pulmonar agudo y su evolución hacia la cronicidad hasta el desarrollo de hipertensión pulmonar y la evaluación multimodal para establecer el diagnóstico invasivo y no invasivo [8.].

El rasgo principal de la HPTEPC es la transformación fibrótica de trombos arteriales pulmonares que causa obstrucción mecánica fija en las arterias pulmonares y lleva a un exceso de flujo en el lecho arterial pulmonar abierto. Este hecho, junto al aporte de flujo colateral a los segmentos vasculares distales a las oclusiones pulmonares desde arterias sistémicas, contribuye al remodelado microvascular, y causa un aumento progresivo de la resistencia vascular pulmonar. Debido a su compleja fisiopatología, no existe una correlación clara entre el grado de obstrucción encontrado en pruebas de imagen y parámetros hemodinámicos, que se pueden deteriorar en ausencia de TEP recurrente. [9.]

La consideración más relevante de la HPTEPC consiste en entender la adaptación del ventrículo derecho, así como la modificación de la función sistólica a fin de regularse de lo adaptativo a los disfuncional, la importancia de esta propuesta no radica en un ventrículo adaptado para generar presión, sino más bien en agilizar cantidades variables de retorno venoso en un volumen latido relativamente constante que se expulsa a la circulación pulmonar de baja impedancia en condiciones normales, pero que ante el aumento variable de dicha impedancia obliga al ventrículo generar mecanismos de adaptación; el aumento agudo de la precarga o la postcarga se asocia inmediatamente con la dilatación del ventrículo derecho para preservar el volumen latido este concepto se conoce como adaptación heterométrica, en pocas horas dicha regulación modifica a la homeométrica, normalizando el volumen ventricular derecho y aumentando la contractilidad. Este concepto genera relevancia debido a que ecocardiográficamente la manera subrogada de evaluar la contractilidad con mejor correlación del ventrículo derecho es a través de la excursión sistólica del anillo tricuspídeo [TAPSE].

TAPSE es un método simple y reproducible que evalúa el movimiento que generan las fibras longitudinales del ventrículo derecho para garantizar la oposición a la precarga puede reflejarse en el TAPSE, el cual se refiere al acortamiento longitudinal [de la base al vértice] y al engrosamiento sistólico. TAPSE refleja el movimiento sistólico de un solo punto del anillo tricúspide, sin tener en cuenta la contribución de los segmentos de la pared media, apical y libre. [10, 11.] El movimiento del anillo valvular tricuspídeo se ve afectado por una cirugía cardíaca previa, lo que puede hacer que TAPSE sea menos útil en esta población para la evaluación global, y por ende en los pacientes con HPTEPC genera una comprensión inadecuada de la fisiología del ventrículo derecho. Se ha demostrado que un valor TAPSE de >17 mm evaluado por ecocardiografía transtorácica a través de modo M es un índice pronóstico fuerte cuando se trata de función sistólica del ventrículo derecho.

Para la evaluación funcional del ventrículo derecho existen medidas de postcarga comúnmente utilizadas, de ellas la que tiene mejor rendimiento en reproducibilidad y relación es la presión sistólica de la arteria pulmonar y la resistencia vascular pulmonar. Particularmente la PSAP se calcula como el gradiente doppler de onda continua a través de la válvula tricúspide más la presión del atrio derecho estimado mediante la medición de la vena cava y la colapsabilidad que genera esta al realizar maniobras inspiradoras. La PSAP puede subestimarse con una mala alineación

ecográfica y sobreestimar si el paciente está anémico. La PSAP se propuso como el parámetro ecocardiográfico de mayor correlación en comorbilidad para seguimiento del paciente con hipertensión pulmonar en cualquier grupo, a pesar de esto por sí solo proporcionan una descripción inadecuada de la postcarga del ventrículo derecho porque no tienen en cuenta las contribuciones de la carga pulsátil generadas por la conformación natural de la arteria pulmonar; a medida que la sangre se eyecta del ventrículo derecho hacia los pulmones, el flujo anterógrado que se aleja de la válvula pulmonar encuentra ondas de flujo retrógrado generadas por múltiples bifurcaciones a lo largo de la vasculatura pulmonar. Esta onda de impedancia retrógrada reduce el flujo anterógrado y aumenta la presión sistólica pico de la arteria pulmonar. [12, 13.] Esto en condiciones normales, es decir sin aumento de la resistencia pulmonar genera adaptabilidad entre el miocardio del ventrículo derecho y la postcarga, en el caso de la hipertensión pulmonar esta representa un estado de persistente resistencia incremental con múltiples fases de transformación ventricular; durante la fase inicial compensada, el ventrículo derecho hipertrofiado comienza a desarrollar fases isovolumétricas de contracción y relajación con aumento de la presión sistólica del ventrículo derecho y mayor volumen telediastólico. En la fase de descompensación, hay un aumento concomitante de la resistencia vascular pulmonar y la presión del atrio derecho. Si bien las resistencias vasculares pulmonares permanecen elevadas de manera persistente, el gasto cardiaco disminuye posteriormente, seguido de una reducción de la presión de la arteria pulmonar lo cual genera un efecto de disminución de la presión sistólica que en tendencia se considera como mejoría del estado del paciente, pero este traduce realmente deterioro por caída de la precarga del ventrículo derecho. [14, 15.]

Respecto a la estimación de la presión sistólica de la arteria pulmonar, actualmente el método estándar para realizar dicha medida es mediante invasión con catéteres especializados, se accede desde una vena periférica hasta alcanzar el trayecto de la circulación pulmonar, realizando registros morfológicos de cada cavidad [Incluyendo las mediciones de presión en cada cavidad] hasta alcanzar la vasculatura pulmonar y realizar la medición directa. Si bien el acceso vascular corresponde a un territorio venoso el cateterismo cardiaco derecho implica retos operativos y de interpretación. El ejemplo más claro es la condición del paciente, en casos de variaciones volumétricas intravasculares o el uso de inotrópicos los resultados obtenidos mediante la medición directa de las presiones pulmonares podrían subestimar o sobrestimar el estado real, consiguando un periodo de adecuado tratamiento farmacológicos para el paciente. Sin mencionar adicionalmente las complicaciones; desde las que se presentan para el paciente derivado del procedimiento hasta los gastos que genera la realización de dichos estudios. Por ello la ecocardiografía contemporánea permite realizar la estimación de la presión de la vasculatura pulmonar, dicho método mostró adecuada correlación entre el método imagenológico y la medición directa, si y sólo si, las mediciones se realizan con las condiciones adecuadas, es decir, desde la obtención de imágenes bidimensionales de calidad con la angulación y rotación correcta hasta la adecuada sistematización de las medidas obtenidas por las modalidades doppler. [16.]

Bajo la consideración de la evaluación ventricular derecha y el impacto de la HPTEPC debe considerarse que el aumento de la impedancia en el largo plazo repercute directamente en la función sistólica del ventrículo derecho, el cual al adaptarse homeométricamente generará condiciones compensatorias tanto hemodinámica como clínicas, pero esto no detiene la modificación patológica responsable de las complicaciones a largo plazo incluyendo a la mortalidad. La sobrecarga de presión del VD, secundaria a HP, conduce a hipertrofia del VD, aplanamiento predominantemente telesistólico y diastólico temprano del tabique interventricular y, finalmente, dilatación y disfunción progresivas del VD. La hipertrofia y el desorden de los miocitos afectan no solo a la pared del VD compactada, sino también a las trabeculaciones y las bandas musculares. Una banda septo parietal prominente que contiene cardiomiocitos agregados entrecruzados o alineados circunferencialmente puede contribuir a la estenosis subpulmonar muscular. En la HP, el VD puede enfrentar un aumento de 5 veces en la postcarga, que es mucho mayor que el aumento de aproximadamente 50% en la hipertensión sistémica o la estenosis aórtica. [17.]

El primer paso en la adaptación del VD es a través de la mecanotransducción, la capacidad intrínseca de los cardiomiocitos para detectar y responder a la carga a través de cambios conformacionales en las integrinas, los canales iónicos activados por estiramiento y la principal proteína sarcomérica; titina. Sin embargo, las señales parácrinas tróficas de los fibroblastos cardíacos estirados pueden ser igualmente importantes. Si bien en muchas circunstancias la hipertrofia del VI se considera una respuesta de mala adaptación, la adaptación exitosa del VD sin hipertrofia es impensable. La hipertrofia de cardiomiocitos se produce a través de la acumulación de proteínas sarcoméricas, generalmente acompañada por la reaparición de un patrón de expresión génica fetal, como una mayor expresión de péptidos natriuréticos y un cambio de la cadena pesada de la α -miosina a la β -miosina que exhibe requerimientos de energía reducidos, pero también contractilidad. A diferencia de la hipertrofia del VI, la expresión génica fetal no discrimina entre las etapas adaptativa y desadaptativa de la hipertrofia del VD. La hipertrofia de los tejidos aumenta la demanda de oxígeno y requiere un aumento proporcional de la perfusión local un proceso en el que la angiogénesis impulsada por el eje factor 1a inducible por hipoxia / factor de crecimiento endotelial vascular es crucial. [18.]

La sobrecarga de presión crónica el VD responde inicialmente con una remodelación "adaptativa" caracterizada por volúmenes y función relativamente conservados e hipertrofia concéntrica compensadora [Aumento de la relación masa / volumen que disminuye la tensión de la pared]. Esto corresponde a una etapa en la que el estado funcional, la capacidad de ejercicio y el gasto cardíaco pueden permanecer razonablemente bien conservados. Cuando esta adaptación homeométrica se agota y la contractilidad ya no puede aumentar para igualar la postcarga, se produce un remodelado desadaptativo con hipertrofia excéntrica, enfascando en un círculo recurrente de dilatación progresiva y disincronía del VD, a pesar de ello con mantenimiento del volumen latido mediante mecanismos emergentes de adaptación heterométrica. A medida que avanza la HP, el VD se

vuelve menos dependiente del acortamiento longitudinal y más del movimiento transversal de la pared. La deformación miocárdica y la fracción de eyección se reducen preferentemente en el ápex, incluso cuando la función global parece preservada. Un componente importante de la disfunción contráctil del VD en la sobrecarga de presión es la disincronía. La contracción del VD se prolonga en la HP y puede extenderse más allá de la coaptación valvular pulmonar, generando contracción isovolumétrica post-sistólica, lo que contribuye a un aumento del estrés de la pared y a la ineficiencia mecánica. Esta contracción prolongada es un determinante importante de la disincronía interventricular y el desplazamiento del tabique hacia la izquierda, lo que conduce a un llenado insuficiente del VI y la consiguiente reducción del volumen latido. [19.]

Durante el curso de la HPTEPC se produce hipertrofia y/o dilatación desadaptativa del VD, que eventualmente resulta en insuficiencia del VD. Se ha demostrado que varios parámetros ecocardiográficos de la función del VD, prioritariamente; TAPSE y PSAP tienen relevancia pronóstica en pacientes con HP, pero ambos parámetros por sí solo no permiten correlacionar adecuadamente el conjunto de variables clínicas, bioquímicas y de gabinete que permiten entender la progresión de los pacientes con HPTEPC. [20.]

Melenovsky y colaboradores por primera ocasión examinaron la relación entre la PSAP medida de forma invasiva y el área fraccional del VD en 96 pacientes con HFpEF con HFpEF avanzada, y encontraron una pendiente más baja y pronunciada en comparación con los controles.

En este punto, la relación TAPSE/PSAP no se ha explorado en detalle en pacientes que presentan HP. El primer antecedente que existe acerca de esto de reporto por Guazzi [21.] en paciente con insuficiencia cardíaca de fracción de eyección reducida, para considerarse como un índice de cambios in vivo en la longitud del VD [TAPSE] frente a la fuerza desarrollada [PSAP], proporcionando un ensayo no invasivo del estado contráctil del VD más allá de la información proporcionada por cada variable separada, derivado de esto se obtuvieron tertulias de riesgo, inversamente proporcional, la evaluación constó de 247 pacientes. Entre más cercano a cero el valor de dicha relación se asoció a mayor mortalidad y aumento de la hospitalización y MACES y viceversa, entre más cercano el valor a la unidad se asoció a menos eventos y menos hospitalizaciones. La racionalidad de realizar la evaluación de la relación TAPSE/PSAP en paciente con insuficiencia cardíaca con afección del ventrículo izquierdo radica en la amortiguación y transmisión de presiones retrógradamente a cámara de menor presión, por ello el índice se correlacionó como un predictor adecuado de evolución en paciente que presentan concomitantemente disfunción ventricular derecha como dato de falla cardíaca avanzada.

Posterior a la evaluación de los pacientes con insuficiencia cardíaca de fracción de eyección reducida, el grupo de Guazzi consideró la evaluación en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección conservada, derivado de que el aumento de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo transmite la presión retrógrada al sitio de menor presión, en este caso la circulación pulmonar y VD, con

ello se considera la posibilidad de emular este índice como pronóstico. [22.] Para la evaluación en este grupo de pacientes, en esta ocasión 387 pacientes reclutados, se delimitó nuevamente en tércilas, la tércila más baja se correlaciona con peor pronóstico y la tércila más alta con mejor pronóstico. Adicional a esto en la evaluación de los pacientes se realizó cateterismo cardiaco derecho en dos terceras partes de los pacientes involucrados con la intención de correlacionar la ecocardiografía con la evaluación invasiva directa obteniendo adecuada correlación, así mismo se emplearon biomarcadores de falla cardiaca y evaluación de clase funcional mediante prueba cardiopulmonar. El tercil más bajo del cociente TAPSE/PSAP fue predictivo de forma independiente de resultados adversos. Se observó una relación inversa entre TAPSE/PSAP y la clase funcional de la OMS, disminuyendo TAPSE/PSAP a medida que aumentaba la gravedad de la clase funcional de la OMS, esta evaluación se realizó mediante prueba cardiopulmonar con carga medida y consumo pico de oxígeno. Los pacientes agrupados en el tercil 1 tenían niveles más altos de BNP y NT-proBNP y mayores tasas de enfermedad renal crónica y fibrilación atrial. Como en estudios previos de HFpEF, la fibrilación atrial era común y estaba relacionada con la gravedad de la cardiopatía derecha que contribuía al desacoplamiento ventrículo derecho - arteria pulmonar, probablemente a través de un aumento de la carga pulsátil de la aurícula izquierda y una reducción del gasto cardíaco debido a la duración irregular del ciclo cardíaco. La relación TAPSE/PSAP se correlaciona inversamente con la clase funcional de la NYHA y parece útil para desenmascarar la aparición temprana de síntomas [Clase funcional I o II de la NYHA] que ya pueden reflejar una depresión inicial en la reserva funcional del VD. Por lo tanto, se puede aplicar de manera integral a la amplia variedad de pacientes con HFpEF. En conclusión, demostraron que los individuos con el tercil de TAPSE/PSAP más bajo tenían más probabilidades de tener síntomas avanzados de insuficiencia cardíaca y de experimentar un resultado combinado más deficiente. [23.]

En el contexto agudo el grupo de Lyhne evaluó retrospectivamente a los pacientes con tromboembolia pulmonar aguda a quienes en las primeras 48 horas realizaron ecocardiograma para evaluar la relación TAPSE/PSAP, se incluyeron un total de 627 pacientes; 135 cumplieron con el resultado compuesto primario. Todos los ecocardiogramas fueron analizados por un observador cegado al resultado. Se identificó un valor de corte de TAPSE/PSAP de 0.4 como el valor óptimo para predecir un resultado adverso. TAPSE/PSAP predijo la mortalidad por todas las causas a los 7 y 30 días, mientras que TAPSE y PASP no lo hicieron de forma independiente. El criterio de valoración principal fue un resultado compuesto de siete días de muerte o deterioro hemodinámico. Los resultados secundarios fueron la mortalidad por todas las causas a los 7 y 30 días. En el análisis univariado, el TAPSE/PSAP se asoció con nuestro resultado primario, que fue significativamente mejor que TAPSE o PSAP individualmente. [24.]

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La hipertensión pulmonar por tromboembolismo crónico es un diagnóstico que debe sospecharse en pacientes que presentaron embolismo agudo y por alguna circunstancia se contraindican la realización de terapia fibrinolítica o intervencionista para la resolución del mismo, o en pacientes que presentaron un evento agudo de embolismo agudo que no se identificó y progresivamente [6 meses] genero deterioro vascular con repercusión estructural y funcional sobre la circulación pulmonar. El paciente que desarrolla hipertensión pulmonar tiene desenlaces con alta morbilidad sin tratamiento adecuado, hasta este momento el ecocardiograma transtorácico se considera el segundo estudio posterior al cateterismo cardíaco derecho para realizar seguimiento en la evolución de la historia natural de la enfermedad y en la titulación de los fármacos moduladores específicos.

Los parámetros ecocardiográficos aislados que subroga precarga y postcarga del ventrículo derecho de forma aislada no consiguen delimitar la evolución del paciente. Adicional a esto el paciente de forma recurrente realiza seguimiento ecocardiográfico, por ello correlacionar parámetros de precarga-postcarga como subrogado del acoplamiento ventrículo arterial permite situar al paciente en un parámetro objetivo; la relación TAPSE/PSAP es un índice accesible, rentable y que aporta información del estado actual, como se refirió previamente, existe una relación inversamente proporcional adecuadamente definida entre la relación TAPSE/PSAP y clase funcional por OMS.

Derivado de esto surge la necesidad de reconsiderar la forma de evaluar y seguir a los pacientes de la clínica de hipertensión pulmonar, particularmente los del grupo 4, considerando que la realización de cateterismo cardíaco implica alto riesgo para el paciente por múltiples situaciones inherentes al procedimiento, ante esto el ecocardiograma se considera como herramienta para seguimiento y evaluación, pero el uso aislado de datos no permite evaluar integralmente a la circulación pulmonar, por ello consideramos accesible y con gran valor correlacionar dichas variables ecocardiográficas para optimizar la terapia y seguimiento de los pacientes con hipertensión pulmonar por tromboembolismo crónico de la clínica de hipertensión pulmonar del centro médico nacional 20 de noviembre.

JUSTIFICACIÓN

La morbilidad y mortalidad derivada de la hipertensión pulmonar por tromboembolismo crónico es alta y el seguimiento de los pacientes con parámetros aislados de ecocardiografía transtorácica, además que la evaluación propia de la fisiología ventricular y de la circulación pulmonar por métodos invasivos de repetición resulta de alto riesgo para los pacientes, particularmente aquellos con riesgo de embolismo hacia la circulación pulmonar agravando la evolución y pronóstico de la enfermedad, por ello se requiere una herramienta que permita demostrar el estado actual de un paciente de forma sencilla y que paralelamente permita determinar si es candidato a mantener la terapéutica actual o escalar en la misma. El cateterismo derecho, la prueba cardiopulmonar y la medición de biomarcadores permiten establecer el riesgo y evolución de un paciente, en ocasiones estos no son rentables debido al poco acceso a dichos sistemas, por ello se plantea el uso de un índice que permita caracterizar el comportamiento de la población mexicana ante la hipertensión pulmonar tromboembólica.

Proponemos el presente estudio, para conocer la relación de la relación TAPSE/PSAP en pacientes con hipertensión pulmonar grupo 4, a fin de identificar una herramienta que permita evaluar con mayor profundidad a los pacientes con dicha entidad. Esto deriva que la medición directa [por cateterismo cardiaco derecho] de presiones se considera el método que permite definir la evolución de un paciente, pero la medición implica la exposición de riesgo por el procedimiento intervencionista [Riesgo de embolismo, complicaciones vasculares y nefropatía asociada al medio de contraste principalmente], ante esto la herramienta mejor comparada con dicho procedimiento es el ecocardiograma transtorácico. Previamente se emplearon variables de la función sistólica de forma aislada para determinar la relación, pero ninguna de ellas logró la precisión para establecer evolución y pronóstico en estos pacientes. Como se menciona en los antecedentes, la relación de estos parámetros como un índice presento una relación estadística y clínica adecuada de los pacientes con hipertensión pulmonar.

Todos los pacientes con diagnóstico de hipertensión pulmonar por tromboembolismo crónico tienen ecocardiograma transtorácico previo y durante el tratamiento, por ello, la implementación de la relación aporta inicialmente una herramienta de seguimiento a los pacientes con el diagnostico propuesto, y de forma global el resultado de un grupo de pacientes especificos, que como se señalo previamente, existen registro en pacientes con tromboembolismo agudo o diagnóstico de hipertensión pulmonar en otros grupos.

OBJETIVO GENERAL

Determinar si la relación entre la excursión sistólica del anillo tricuspídeo / presión sistólica de la arteria pulmonar es un índice que auxilie en el seguimiento y evolución de los pacientes con hipertensión pulmonar por tromboembolismo pulmonar crónico del centro médico nacional 20 de noviembre como un método de clasificación preciso y de fácil alcance, debido a que el ecocardiograma transtorácico es un estudio de rutina en este grupo.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Correlacionar por grupo específico, es decir, paciente con hipertensión pulmonar por tromboembolismo crónico, el valor de la relación de la TAPSE/PSAP en paciente que recibieron tratamiento específico para hipertensión pulmonar del grupo en estudio [Inhibidores de fosfodiesterasa 5, antagonistas de endotelinas y/o antagonistas del receptor de prostaciclina].
- Determinar los valores de la relación TAPSE/PSAP para población mexicana con hipertensión pulmonar por tromboembolismo crónico.
- Correlacionar la relación TAPSE/PSAP con otros parámetros ecocardiográficos de función sistólica y diastólica del ventrículo derecho de uso regular [Onda S tricuspídea, fracción de acortamiento y relación E/e' tricuspídea] para seguimiento, a fin de proporcionar un índice útil y que otorgue pronóstico en tiempo real

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño y tipo de estudio. Transversal observacional analítico

Universo o Población de estudio. Pacientes con hipertensión pulmonar grupo 4 del hospital CMN 20 de noviembre.

Muestra: Pacientes con diagnóstico de hipertensión pulmonar asociada a tromboembolismo crónico y que son tratados en la clínica de hipertensión pulmonar del hospital CMN 20 de noviembre.

Criterios de inclusión

Pacientes de cualquier sexo mayores de 18 años con diagnóstico de hipertensión pulmonar por tromboembolismo crónico, que acepten participar en el estudio previa firma de consentimiento informado.

Criterios de exclusión

- Paciente con valvulopatía tricuspídea de grado severo [Insuficiencia, estenosis o doble lesión]
- Paciente con cirugía sobre la válvula tricúspide o ventrículo derecho
- Presenten algún trastorno psiquiátrico/neurológico que dificulta la realización del ECOTT
- Se rehúsan a la realización de ECOTT.
- No acepten firmar el consentimiento informado.

Criterios de eliminación

- Se rehúsan a continuar en el protocolo de investigación
- Inadecuada adquisición o imágenes no concluyentes obtenidas mediante ecocardiografía transtorácica
- Muerte por cualquier causa no cardiovascular
- Información recabada incompleta
- Pacientes que se pierdan en el seguimiento

ASPECTOS ETICOS

Esta investigación se ajustará a los lineamientos establecidos en la declaración de Helsinki (2013), las guías de buena práctica clínica, las pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos, CIOMS/OMS: Ginebra:2016, por la Secretaría de Salud y por la Institución.

Además de apearse estrictamente a los artículos 16, 17 y 23 del Capítulo I, título segundo: de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, del reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud.

Los investigadores nos comprometemos de decir verdad que la revisión de los antecedentes científicos del proyecto justifican su realización y que contamos con la capacidad científica y técnica para llevarlo a buen término; nos comprometemos a mantener un estándar científico elevado que permita obtener información útil para la sociedad, a salvaguardar la confidencialidad de los datos personales de los participantes en el estudio, el bienestar y la seguridad de los pacientes sujetos de investigación por encima de cualquier otro objetivo.

Una copia del consentimiento informado será entregada a los participantes, si la aprobación se suspende o es terminado por el comité por el comité de ética, el investigador notificará a los participantes.

La decisión de participar en el estudio es responsabilidad solamente del paciente, así como de retirarse del estudio cuando así lo deseen, su decisión no afectará de ningún modo la atención médica futura.

El investigador principal le informará al paciente y al cardiólogo tratante el resultado del ecocardiograma transtorácico con la relación TAPSE/PSAP, para que coadyuven en su seguimiento de tratamiento establecido.

CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD

Este proyecto que se propone se encuentra basado en información científica publicada en la literatura médica nacional e internacional. La toma de muestras sanguíneas se realizará en apego al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, respetando aspectos de tomar las medidas pertinentes para evitar cualquier riesgo o daño a los sujetos de investigación.

Las siguientes acciones forman parte del procedimiento estandarizado en la clínica de lípidos y en la unidad de investigación del CMN 20 de noviembre, las cuales se realizan en todos los pacientes, independientemente de su participación en la investigación que se propone.

EL ESTUDIO SE CONSIDERA DE RIESGO MÍNIMO.

CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD PARA EL PACIENTE

El paciente será sometido a estudios de evaluación ecocardiográfica, este procedimiento está estandarizado y no implica riesgos de bioseguridad para el paciente, el procedimiento médico de diagnóstico está estandarizado y no implica riesgos de bioseguridad para el paciente, mencionados en la PROY-NOM-030-SSA2-2017.

Cuando el paciente presente un evento adverso menor será atendido inmediatamente por el investigador responsable del estudio, en caso de presentar eventos adversos serán atendidos inmediatamente por el personal médico del servicio de Cardiología por el investigador responsable del estudio, permaneciendo el paciente hospitalizado en el servicio de Cardiología hasta la solución del evento.

CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD PARA LOS INVESTIGADORES

Los procedimientos descritos para la realización del estudio de ecocardiografía transtorácica no involucran el manejo de muestras biológicas; por lo que las medidas de bioseguridad generales incluyen el uso de barreras físicas tales como bata de laboratorio, guantes de nitrilo.

ANALISIS ESTADISTICO

La muestra se calculará con fórmula por prevalencias, que en el caso particular del estudio aplica de la siguiente forma:

$$n = \frac{(Z\alpha)^2 + p(1 - p)}{d^2}$$

$$Z\alpha^2: (1.96)^2 = 3.84$$

$$d^2= 0.0225$$

Donde:

p = prevalencia (10%)

d = diferencia de proporciones (15%)

Aplicando la fórmula se calcula la siguiente muestra

$$n = \frac{3.84 + 0.1(1 - 0.1)}{(0.15)^2}$$

Donde $n=174$, con la consideración del 20% adicional a la muestra, el valor final de $n=208$

A partir de la muestra calculada, se hace corrección por n finita, contando con un total de 30 pacientes, se aplica la siguiente fórmula

$$n = \frac{n1}{1 + (1 + \frac{n1}{n \text{ existente}})}$$

n1= 174

n existente= 25 pacientes

Sustituyendo

$$n = \frac{174}{1 + (1 + \frac{174}{25})}$$

Donde n=19.4, con la consideración del 20% adicional a la muestra, el valor final de n=23

Prueba para distribución de la población a partir de Shapiro Wilks.

Análisis descriptivo de las características demográficas a partir de medidas de tendencia central (media, mediana), y dispersión (desviación, estándar, rango y percentil) y variables cualitativas mediante valores absolutos (n y porcentaje).

Al análisis inferencial se realizara a partir de correlación de variables cuantitativas (Pearson o Spearman), diferencia de medias (t de student o u De mann whitn) y para varibales cualitativas (X^2).

Se considerará significancia estadística con un valor de $p < 0.05$.

Los datos recopilados se analizaron estadísticamente con el software SPSS – IBM v25.0 para MacOs.

RESULTADOS

Cuadro 1. Características Demográficas

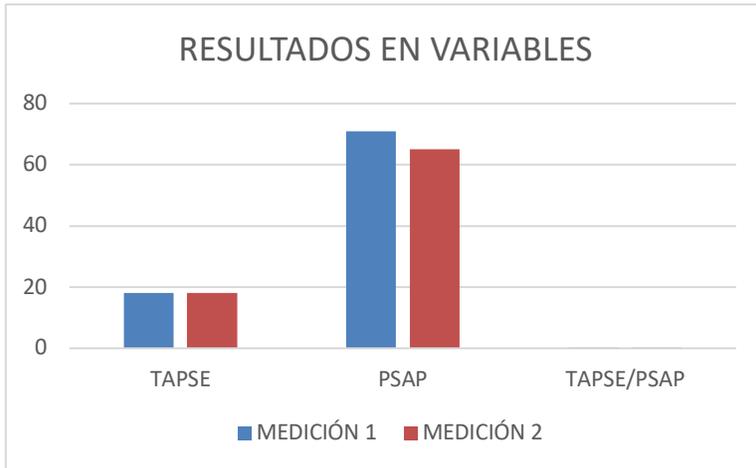
EDAD	SEXO (H/M)	TAPSE 1 PROMEDIO	PSAP 1 PROMEDIO	TAPSE / PSAP 1 PROMEDIO
53.74 (+/-12)	11/10 52.3%/47.7%	18	71	0.2864
		TAPSE 2 PROMEDIO	PSAP 2 PROMEDIO	TAPSE / PSAP 2 PROMEDIO
		18	65	0.32

Cuadro 2. Características Basales vs Seguimiento Ecocardiográficas

Variable	Basal	Seguimiento	p
TAPSE	18 (14 – 20.5)	18 (15 – 22)	0.6
VIT	3.8 (3.1 – 4.2)	3.5 (3.1 – 4.1)	0.5
AAD	23 (18.5 – 30)	23 (18 – 31.5)	0.8
VC	21 (17 – 24.5)	22 (17.5 – 25)	0.4
VC Dico			0.002
• >50	13 (61.9)	12 (57.1)	
• <50	8 (38.1)	9 (42.9)	
PSAP	61 (53.5 – 87.5)	56 (48.5 – 79)	0.9
S	10 (8 – 11)	10 (8.5 – 12.3)	0.5
E	53 (31.5 – 75)	45 (38.5 – 66)	0.9
e'	8.2 (6 – 9)	9 (7.5 – 10.5)	0.3
FAC	32 (27.5 – 37.5)	40 (29.5 – 44)	0.07
Ee	6.5 (4.1 – 9.8)	5.1 (4.2 – 8.2)	0.6

Cuadro 3. Índice TAPSE/PSAP

Variable	Basal	Seguimiento	p
TAPSE/PSAP	0.28 (0.19 – 0.34)	0.3 (0.22 – 0.4)	0.2



GRAFICA 1. RESULTADOS GLOBALES PARA TAPSE, PSAP Y TAPSE/PSAP

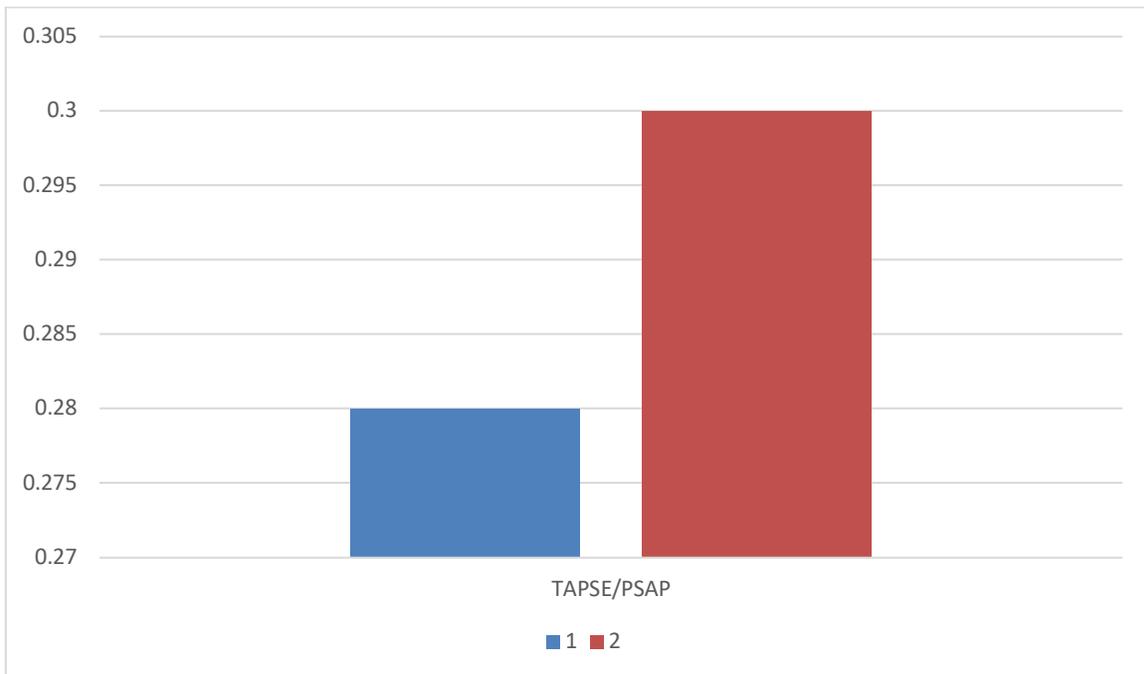


GRAFICO 2. GRAFICA DE CAMBIO ENTRE TAPSE/PSAP INICIAL Y SEGUIMIENTO

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN

Se realizó análisis retrospectivo de los pacientes de la clínica de hipertensión pulmonar por HPTEPC en los cuales se analizaron detalladamente los resultados ecocardiográficos obtenidos acorde al protocolo descrito, además del seguimiento en promedio de 1.7 años para la segunda determinación.

Durante el estudio no se perdió ningún paciente del seguimiento, y solo el 80.95% recibió tratamiento adecuado para hipertensión pulmonar del grupo propio, con ello se realizó el seguimiento acorde al protocolo de la clínica, aunque existieron desviaciones derivadas de limitaciones del centro médico nacional derivado de la pandemia por COVID 19.

En los resultados reportados por Guazzi y colaboradores principalmente se realizó correlación entre la clase funcional medida por caminata de 6 minutos o prueba cardiopulmonar y valores determinados en terciles para dos casos; FEVI reducida y preservada, posteriormente el grupo europeo emitió corte de 0.4 en la evaluación retrospectiva de mortalidad de pacientes con TEP aguda.

Para nuestro estudio no se consigue una muestra significativa para emitir un corte de este índice, pero se mantendrá como una línea de investigación para ampliar la muestra de los pacientes identificados con dos propósitos: 1). Aumentar la población a fin de otorgar un corte en este grupo específico y 2). Mantener el seguimiento de estos pacientes para futuros estudio de correlación en la evolución de dicha entidad y este índice.

Se observó que tras la implementación del tratamiento específico existió aumento del índice de 0.28 (0.19 – 0.34) a 0.30 (0.22 – 0.4), esto dependiente de la modificación sobre la PSAP y no sobre el TAPSE, lo cual confiere la adaptación adecuada del acoplamiento ventrículo arterial sin cambio en la función sistólica directa por TAPSE.

CONCLUSIÓN

La relación HPTEPC es una condición que debe considerarse como sospecha en el paciente que presenta TEP aguda y tras 3 meses persiste con disnea o datos cardinales de falla cardíaca, además que en el seguimiento ecocardiográfico los datos de disfunción sistólica deben orientar a la progresión de dicha entidad. La relación TAPSE/PSAP emerge como un índice validado en pacientes con insuficiencia cardíaca de FEVI reducida y preservada que correlaciona con la clase funcional y evolución de los pacientes, posteriormente dicho índice se correlaciona con pronóstico de mortalidad en pacientes con TEP aguda, derivado de estas características se propone en este estudio la evaluación en un grupo selecto de pacientes que tienen modificaciones directas sobre el ventrículo derecho y la función sistólica del mismo, ante esto se propuso dicho estudio.

Se observó una tendencia partiendo de un promedio inicial de la relación de 0.28 y tras seguimiento e implementación de tratamiento a 0.30, con poco poder estadístico significativo, pero con una tendencia de mejoría de dicho valor lo que implica que este índice permite seguir adecuadamente a los pacientes con HPTEPC con reducción de la exposición a probables complicaciones de cateterismo cardíaco derecho así como seguimiento del acoplamiento ventrículo arterial.

Se requiere un seguimiento mayor con muestra de mayor tamaño para determinar significancia estadística.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1.] Konstantinides, S. V., Meyer, G., Becattini, C., Bueno, H., Geersing, G. J., Harjola, V. P., ... & Zamorano, J. L. (2020). 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS) The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*, 41(4), 543-603.
- [2.] Authors/Task Force Members, Konstantinides, S. V., Torbicki, A., Agnelli, G., Danchin, N., Fitzmaurice, D., ... & Spyropoulos, A. C. (2014). 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). *European heart journal*, 35(43), 3033-3080.
- [3.] Galiè, N., Humbert, M., Vachiery, J. L., Gibbs, S., Lang, I., Torbicki, A., ... & Hoeper, M. (2015). 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) endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *European Respiratory Journal*, 46(4), 903-975.
- [4.] Hoole, S. P., & Jenkins, D. P. (2020). Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: interventional approaches. *Heart*, 106(19), 1525-1531.
- [5.] Benotti, J. R., & Dalen, J. E. (1984). The natural history of pulmonary embolism. *Clinics in chest medicine*, 5(3), 403-410.
- [6.] Douma, R. A., Kamphuisen, P. W., & Büller, H. R. (2010). Acute pulmonary embolism. Part 1: epidemiology and diagnosis. *Nature Reviews Cardiology*, 7(10), 585.
- [7.] Konstantinides, S. V., Barco, S., Lankeit, M., & Meyer, G. (2016). Management of pulmonary embolism: an update. *Journal of the American College of Cardiology*, 67(8), 976-990.
- [8.] Ferrara, F., Rudski, L. G., Vriz, O., Gargani, L., Afilalo, J., D'Andrea, A., ... & Bossone, E. (2016). Physiologic correlates of tricuspid annular plane systolic excursion in 1168 healthy subjects. *International journal of cardiology*, 223, 736-743.
- [9.] Maron, B. A., Kovacs, G., Vaidya, A., Bhatt, D. L., Nishimura, R. A., Mak, S., ... & Tedford, R. J. (2020). Cardiopulmonary Hemodynamics in Pulmonary Hypertension and Heart Failure: JACC Review Topic of the Week. *Journal of the American College of Cardiology*, 76(22), 2671-2681.

- [10.] Vonk Noordegraaf, A., Westerhof, B. E., & Westerhof, N. (2017). The relationship between the right ventricle and its load in pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*, 69(2), 236-243.
- [11.] Robinson, S., Rana, B., Oxborough, D., Steeds, R., Monaghan, M., Stout, M., ... & Augustine, D. X. (2020). A practical guideline for performing a comprehensive transthoracic echocardiogram in adults: the British Society of Echocardiography minimum dataset. *Echo Research and Practice*, 7(4), G59.
- [12.] Sanz, J., Sánchez-Quintana, D., Bossone, E., Bogaard, H. J., & Naeije, R. (2019). Anatomy, function, and dysfunction of the right ventricle: JACC state-of-the-art review. *Journal of the American College of Cardiology*, 73(12), 1463-1482.
- [13.] Champion, H. C., Michelakis, E. D., & Hassoun, P. M. (2009). Comprehensive invasive and noninvasive approach to the right ventricle–pulmonary circulation unit: state of the art and clinical and research implications. *Circulation*, 120(11), 992-1007.
- [14.] Konstam, M. A., Kiernan, M. S., Bernstein, D., Bozkurt, B., Jacob, M., Kapur, N. K., ... & Ward, C. (2018). Evaluation and management of right-sided heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 137(20), e578-e622.
- [15.] Alabed, S., Shahin, Y., Garg, P., Alandejani, F., Johns, C. S., Lewis, R. A., ... & Swift, A. J. (2020). Cardiac-MRI predicts clinical worsening and mortality in pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. *JACC: Cardiovascular Imaging*.
- [16.] French, S., Amsallem, M., Ouazani, N., Li, S., Kudelko, K., Zamanian, R. T., ... & Chung, L. (2018). Non-invasive right ventricular load adaptability indices in patients with scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. *Pulmonary circulation*, 8(3), 2045894018788268.
- [17.] Abbas, A. E., Franey, L. M., Marwick, T., Maeder, M. T., Kaye, D. M., Vlahos, A. P., ... & Lester, S. J. (2013). Noninvasive assessment of pulmonary vascular resistance by Doppler echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 26(10), 1170-1177.
- [18.] Tampakakis, E., Shah, S. J., Borlaug, B. A., Leary, P. J., Patel, H. H., Miller, W. L., ... & Tedford, R. J. (2018). Pulmonary effective arterial elastance as a measure of right ventricular afterload and its prognostic value in pulmonary hypertension due to left heart disease. *Circulation: Heart Failure*, 11(4), e004436.
- [19.] Tello, K., Axmann, J., Ghofrani, H. A., Naeije, R., Narcin, N., Rieth, A., ... & Richter, M. J. (2018). Relevance of the TAPSE/PASP ratio in pulmonary arterial hypertension. *International journal of cardiology*, 266, 229-235.

[20.] Acar, R. D., Acar, Ş., Doğan, C., Bayram, Z., Karaduman, A., Uysal, S., ... & Özdemir, N. (2020). The TAPSE/PASP ratio and MELD score in patients with advanced heart failure. *Herz*, 1-7.

[21.] Guazzi, M., Bandera, F., Pelissero, G., Castelvechio, S., Menicanti, L., Ghio, S., ... & Arena, R. (2013). Tricuspid annular plane systolic excursion and pulmonary arterial systolic pressure relationship in heart failure: an index of right ventricular contractile function and prognosis. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 305(9), H1373-H1381.

[22.] Guazzi, M., Dixon, D., Labate, V., Beussink-Nelson, L., Bandera, F., Cuttica, M. J., & Shah, S. J. (2017). RV contractile function and its coupling to pulmonary circulation in heart failure with preserved ejection fraction: stratification of clinical phenotypes and outcomes. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 10(10 Part B), 1211-1221.

[23.] Kaye, D. M., & Marwick, T. H. (2017). Impaired right heart and pulmonary vascular function in HFpEF: time for more risk markers?.

[24.] Lyhne, M. D., Kabrhel, C., Giordano, N., Andersen, A., Nielsen-Kudsk, J. E., Zheng, H., & Dudzinski, D. M. (2021). The echocardiographic ratio tricuspid annular plane systolic excursion/pulmonary arterial systolic pressure predicts short-term adverse outcomes in acute pulmonary embolism. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*, 22(3), 285-294.