



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

TÍTULO DE TESIS
**ASOCIACIÓN ENTRE LA RELACIÓN TAPSE/PSAP Y LA OCURRENCIA DE
EVENTOS DE MORBILIDAD O MORTALIDAD EN PACIENTES CON
HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR**

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD MÉDICA EN
CARDIOLOGÍA CLÍNICA

PRESENTA
DRA. JENNIFER ARMENTA RODRÍGUEZ

DIRECTOR DE TESIS
DRA. NAYELI GUADALUPE ZAYAS HERNÁNDEZ

DIRECTOR DE ENSEÑANZA
DR. CARLOS RAFAEL SIERRA FERNÁNDEZ

Ciudad Universitaria, Ciudad de México, 2022



Dirección de Enseñanza



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.

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

TÍTULO DE TESIS
ASOCIACIÓN ENTRE LA RELACIÓN TAPSE/PSAP Y LA OCURRENCIA DE
EVENTOS DE MORBILIDAD O MORTALIDAD EN PACIENTES CON
HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR



PRESENTA

DRA. JENNIFER ARMENTA RODRÍGUEZ



DIRECTOR DE TESIS

DRA. NAYELI GUADALUPE ZAYAS HERNÁNDEZ



DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DR. CARLOS RAFAEL SIERRA FERNÁNDEZ



Dirección de Enseñanza

ÍNDICE

1. Antecedentes	4
1.1 Definición hemodinámica de hipertensión pulmonar.....	4
1.2 Perfiles hemodinámicos de hipertensión pulmonar.....	4
1.3 Sistema de clasificación de hipertensión pulmonar.....	5
1.4 Definición de hipertensión arterial pulmonar.....	6
1.5 Acoplamiento ventrículo-arterial en hipertensión arterial pulmonar.....	7
1.6 Relación TAPSE/PSAP como subrogado del acoplamiento ventrículo-arterial en hipertensión arterial pulmonar.....	8
2. Justificación	11
3. Pregunta de investigación	12
4. Hipótesis de investigación	13
5. Objetivos	13
5.1 Objetivo primario.....	13
5.2 Objetivos específicos.....	13
5.3 Objetivos secundarios.....	14
6. Material y métodos	15
6.1 Diseño del estudio.....	15
6.2 Población de estudio.....	15
6.3 Criterios de inclusión.....	15
6.4 Criterios de exclusión.....	15
6.5 Criterios de eliminación.....	16
7. Definición operacional de las variables	16
8. Análisis estadístico	21
9. Consideraciones éticas	22
10. Resultados	22
11. Discusión	29
12. Limitaciones	31
13. Conclusiones	32
14. Bibliografía	32

1. ANTECEDENTES:

1.1 Definición hemodinámica de hipertensión pulmonar

Desde el primer Simposio Mundial sobre Hipertensión Pulmonar (WSPH por sus siglas en inglés) en 1973, la hipertensión pulmonar (HP) se ha definido como una presión arterial pulmonar media (PAPm) ≥ 25 mmHg en reposo calculada mediante cateterismo cardiaco derecho (CCD) ⁽¹⁾. Sin embargo durante el sexto WSPH, los miembros del grupo de trabajo sugirieron que esta definición se cambiará por un aumento de la presión arterial pulmonar media (PAPm) ≥ 20 mmHg en reposo ⁽²⁾. Los autores basaron esta nueva recomendación en el hecho de que la definición original de PAPm ≥ 25 mmHg se eligió de forma un tanto arbitraria y no representa el límite superior de PAPm normal en la población general. La revisión de todos los estudios disponibles sobre hemodinámica pulmonar en individuos sanos indica que una PAPm normal es de 14 ± 3.3 mmHg y que el límite superior (>97.5 percentil) del normal es de 20 mmHg ⁽³⁾.

Además, los estudios publicados recientemente sugieren que los individuos con PAPm de 21 a 24 mmHg están en mayor riesgo de presentar desenlaces adversos y tienden a progresar a “HP manifiesta (PAPm ≥ 25 mmHg)” más a menudo que los pacientes con PAPm de no más de 20 mmHg durante un seguimiento de 2 a 3 años ⁽⁴⁻⁶⁾. Sobre la base de estos datos, el sexto grupo de trabajo del WSPH recomendó que un nuevo punto de corte de PAPm >20 mmHg para diagnosticar HP está clínicamente justificado y en el mejor interés del paciente.

1.2 Perfiles hemodinámicos de hipertensión pulmonar

Adicionalmente al nuevo punto de corte de PAPm de >20 mmHg para diagnosticar HP, durante el sexto WSPH se enfatizó en la importancia de que un valor aislado de PAPm por sí mismo no define un proceso patológico *per se*. El aumento de la presión arterial pulmonar (PAP) puede deberse a múltiples causas con diferentes manejos y desenlaces, tales como: la vasculopatía pulmonar, el incremento en el gasto cardiaco (GC), la presencia de corto-circuitos cardiacos

de izquierda-derecha, la elevación de la presión capilar pulmonar (PCP) en la enfermedad cardiovascular izquierda y la hiperviscosidad.

Es por tal motivo que se consideró esencial incluir la resistencia vascular pulmonar ($RVP=[PAPm-PCP/GC]$) en la definición de HP precapilar, permitiendo la discriminación entre elevación de PAP debido a vasculopatía pulmonar y el incremento de PAP causado por incremento en el GC o en la PCP. En este sentido, se consideró un punto de corte de $RVP \geq 3$ unidades Wood (UW) para definir a todas las formas precapilares de HP asociada con una PAPm >20 mmHg. Es así como se definieron tres perfiles hemodinámicos de HP: HP precapilar aislada, HP precapilar y postcapilar combinada e HP postcapilar aislada (Tabla 1).

Tabla 1. Perfiles hemodinámicos de HP

Perfiles hemodinámicos de HP			
Clasificación	Presión Arterial Pulmonar media (PAPm)	Presión Capilar Pulmonar (PCP)	Resistencia Vascular Pulmonar (RVP)
HP precapilar aislada	>20 mmHg	≤ 15 mmHg	≥ 3 UW
HP pre y postcapilar combinada	>20 mmHg	>15 mmHg	≥ 3 UW
HP postcapilar aislada	>20 mmHg	>15 mmHg	<3 UW

1.3 Sistema de clasificación de hipertensión pulmonar:

El actual sistema de clasificación clínico de HP pretende categorizar múltiples entidades clínicas en cinco grupos por similitud en la presentación clínica, hallazgos patológicos, características hemodinámicas y estrategias de tratamiento (Tabla 2).

Tabla 2. Clasificación clínica de hipertensión pulmonar (HP)

Grupo 1: Hipertensión arterial pulmonar (HAP)
1.1 HAP idiopática
1.2 HAP heredable
1.3 HAP inducida por drogas y toxinas
1.4 HAP asociada con:
1.4.1 Enfermedad del tejido conectivo
1.4.2 Infección por VIH
1.4.3 Hipertensión portal
1.4.4 Cardiopatías congénitas
1.4.5. Esquistosomiasis
1.4 HAP en respondedores a largo plazo a antagonistas del calcio
1.5 HAP con datos de enfermedad venooclusiva/hemangiomas
1.6 HP persistente del recién nacido
Grupo 2: HP secundaria a cardiopatía izquierda
2.1 HP debida a insuficiencia cardiaca con fracción de expulsión del ventrículo izquierdo conservada
2.2 HP debida a insuficiencia cardiaca con fracción de expulsión del ventrículo izquierdo reducida
2.3 HP debida a valvulopatías
2.4 Patologías cardiovasculares congénitas/adquiridas que producen HP postcapilar
Grupo 3: HP secundaria a enfermedades pulmonares y/o hipoxia
3.1 Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
3.2 Enfermedad pulmonar restrictiva
3.3 Otras enfermedades pulmonares con patrón mixto
3.4 Hipoxia sin enfermedad pulmonar
3.5 Enfermedades pulmonares del desarrollo
Grupo 4: HP tromboembólica crónica y otras obstrucciones de arterias pulmonares
4.1 HP tromboembólica crónica
4.2 Otras obstrucciones de arterias pulmonares
Grupo 5: HP de mecanismo desconocido/multifactorial
5.1 Enfermedades hematológicas
5.2 Enfermedades sistémicas y metabólicas
5.3 Otras
5.4 Enfermedades cardíacas congénitas complejas

1.4 Definición de hipertensión arterial pulmonar:

Desde el tercer WSPH en 2003, se define a la HP del grupo 1 (hipertensión arterial pulmonar [HAP]) como una PAPm >20 mmHg con una PCP normal ≤ 15 mmHg y un valor incrementado de RVP ≥3 UW ⁽⁷⁻⁹⁾.

1.5 Acoplamiento ventrículo-arterial en hipertensión arterial pulmonar:

La HAP 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 postcarga, es el principal factor determinante de la supervivencia, la carga sintomática y la calidad de vida de los pacientes con HAP. Así, la disfunción ventricular derecha con un progresivo desacoplamiento de la circulación pulmonar representa la principal causa de mortalidad en este grupo ⁽¹⁰⁾. El análisis de curvas de presión-volumen, obtenidas mediante cateterismo cardiaco, representa el estándar de oro para evaluar el acoplamiento ventrículo-arterial en HP. La construcción de múltiples curvas de presión-volumen a través de varios ciclos cardiacos con distintas condiciones de precarga, permite obtener el cociente de elastancia ventricular de fin de sístole (Efs)/elastancia arterial efectiva (Ea). La Efs estima la contractilidad ventricular derecha relativamente independiente de condiciones de carga, mientras que la Ea expresa la postcarga de la circulación pulmonar ⁽¹¹⁾.

Conforme la enfermedad progresa y hay un mayor aumento de la postcarga, el ventrículo derecho incrementa su contractilidad (Efs) con el fin de mantener un adecuado acoplamiento ventrículo-arterial (Efs/Ea) (autorregulación homeométrica). Sin embargo, llega un punto crítico cuando la postcarga (Ea) supera la Efs produciendo un desacoplamiento ventrículo arterial con una relación Efs/Ea reducida. Es en este punto que la regulación heterométrica, regida por la ley de Frank-Starling, produce dilatación del ventrículo derecho, incremento en las presiones de llenado y congestión sistémica. Recientemente se ha demostrado que la relación Efs/Ea debe disminuir de su valor normal de 1.5 a 2 hasta 0.8 antes de que se documente una disminución en la fracción de expulsión <35%, parámetro relacionado con una menor supervivencia en HP. De este modo, la medición de la relación Efs/Ea podría ayudar a anticipar y posiblemente prevenir la disfunción ventricular derecha en los pacientes con HP.

Además, se ha demostrado que la relación Efs/Ea es un predictor independiente de deslances adversos en los pacientes con HAP, con un punto de corte de ≤ 0.7 para predecir empeoramiento clínico (definido como alguno de los siguientes: reducción en la capacidad funcional [-15% comparado con la caminata de 6 minutos previa]; empeoramiento en la clase funcional de la Organización Mundial de la Salud; o deterioro clínico con requerimiento de admisión hospitalaria) ⁽¹²⁾.

1.6 Relación TAPSE/PSAP como subrogado del acoplamiento ventrículo-arterial en hipertensión arterial pulmonar:

Ante el carácter invasivo, la complejidad técnica y el alto costo que representa la medición de la relación Efs/Ea mediante las curvas de presión-volumen, se han propuesto diversos parámetros subrogados del acoplamiento ventrículo-arterial obtenidos mediante métodos no invasivos y de mayor simplicidad. Uno de estos subrogados es la medición por ecocardiografía de la relación que existe entre la excursión sistólica del plano anular tricuspídeo (TAPSE) y la presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) ⁽¹³⁾.

Guazzi y colaboradores, fueron de los primeros grupos de trabajo en evaluar el desempeño clínico de la relación TAPSE/PSAP en términos de su capacidad pronóstica en pacientes con enfermedad cardiovascular e HP grupo 2 ⁽¹⁷⁻¹⁹⁾. En su estudio pionero, Guazzi et al, encontraron que la relación TAPSE/PSAP demostró ser un predictor independiente de mortalidad cardiovascular en pacientes con HP grupo 2, incluso más potente que otras variables pronósticas previamente validadas, tales como clase funcional de la New York Heart Association, niveles séricos de NT-pro-BNP y relación E/e'. Los análisis de sensibilidad y especificidad de este estudio ⁽¹⁹⁾ establecieron un punto de corte pronóstico de TAPSE/PSAP de < 0.36 mm/mmHg, mismo que ha sido reproducido y validado por otros grupos de trabajo ⁽¹⁴⁻¹⁹⁾.

Tello y colaboradores fueron de los primeros investigadores en demostrar que la relación TAPSE/PSAP es un predictor independiente de desenlaces clínicos en pacientes con HAP ⁽²⁰⁾. En este estudio se analizó la relación TAPSE/PSAP en 290 pacientes con HAP y se demostró que cuando se estratificaba la relación TAPSE/PSAP por terciles (tercil bajo: <0.19 mm/mmHg; tercil medio 0.19-0.32 mm/mmHg; tercil alto >0.32 mm/mmHg), aquéllos en el tercil bajo tenían un mayor compromiso hemodinámico, funcional, y ecocardiográfico en comparación con aquellos pacientes en el tercil medio y alto.

En todos los modelos multivariados, la relación TAPSE/PSAP se asoció de forma independiente con la mortalidad general: el cociente de riesgo (intervalo de confianza del 95%) fue de 1.87 (1.35-2.59) al ajustar para covariables clínicas ($p<.001$); 5.21 (2.17-12.5) al ajustar para parámetros ecocardiográficos ($p<.001$); 1.92 (1.30-2.83) al ajustar para variables hemodinámicas ($p=.001$); y 4.13 (2.02-8.48) al ajustar para un grupo previamente identificado de variables ecocardiográficas y hemodinámicas con potencial pronóstico ($p<.001$). Por otro lado, en los análisis de Kaplan-Meier se demostró una mayor supervivencia general en los pacientes en el tercil medio y alto de TAPSE/PSAP versus aquéllos en el tercil bajo (log-rank $p<.001$).

Además de demostrar el poder pronóstico de la relación TAPSE/PSAP en pacientes con HAP, este estudio tuvo el objetivo de evaluar la correlación que había entre TAPSE/PSAP y algunas variables hemodinámicas obtenidas mediante cateterismo cardíaco. En este sentido, se demostró una correlación significativa entre la PSAP estimada por ecocardiografía Doppler y la presión arterial pulmonar sistólica medida de forma invasiva. Asimismo, se documentó una relación lineal positiva entre los terciles de TAPSE/PSAP y la capacitancia arterial pulmonar (CAP; medida de la distensibilidad de la arteria pulmonar y la postcarga del ventrículo derecho) [distribución hacia mayor CAP conforme incrementa el tercil de TAPSE/PSAP]. y una relación basada en función logística con las resistencias vasculares pulmonares (RVP) [distribución hacia menores

RVP conforme incrementan el tercil de TAPSE/PSAP]. Por último, al evaluar la correlación entre RVP y CAP y estratificar dicha correlación de acuerdo a los terciles de TAPSE/PSAP, se demostró que aquéllos en el tercil bajo de TAPSE/PSAP tenían un peor perfil hemodinámico: menor capacitancia arterial pulmonar y resistencias vasculares pulmonares más altas.

La relación TAPSE/PSAP ha sido considerada como un parámetro subrogado de la relación Efs/Ea partiendo del supuesto que el TAPSE evalúa la función contráctil del ventrículo derecho y que la PSAP estima la postcarga del mismo. No fue sino hasta hace poco que Tello y colaboradores, validaron dicha hipótesis al comparar la relación TAPSE/PSAP contra la relación Efs/Ea obtenida mediante curvas de presión-volumen en 52 pacientes con HP ⁽²¹⁾. En este estudio, se estableció que una relación TAPSE/PSAP <0.31 mm/mmHg predecía un desacoplamiento ventrículo-arterial, definido como una relación Efs/Ea <0.805 .

Además el análisis de Kaplan-Meier demostró que los pacientes con HP y una relación TAPSE/PSAP <0.31 mm/mmHg tenían un peor pronóstico comparado contra aquéllos con una relación TAPSE/PSAP ≥ 0.31 mm/mmHg. Lo anterior, fue apoyado por el análisis de regresión múltiple en el que se incluyeron las siguientes variables: edad, sexo y relación TAPSE/PSAP dicotomizada en ≥ 0.31 mm/mmHg ó <0.31 mm/mmHg; la relación TAPSE/PSAP <0.31 mm/mmHg demostró un cociente de riesgo de 2.73 (intervalo de confianza del 95%, 1.14-6.54) como predictor de deterioro clínico en pacientes con HP.

En la corte de validación externa de 193 pacientes con HAP idiopática, se demostró que aquéllos que tenían una relación TAPSE/PSAP <0.31 mm/mmHg tenían una supervivencia general menor que aquéllos con una relación TAPSE/PSAP ≥ 0.31 mm/mmHg (log-rank $p=0.003$). Además se demostró que la relación TAPSE/PSAP también predecía el riesgo de mortalidad general (cociente de riesgo: 1.85; intervalo de confianza del 95%, 1.16-2.95) en el

análisis de regresión múltiple en el que se incluyeron las siguientes variables (clase funcional de la Organización Mundial de la Salud, edad, sexo, resistencia vascular pulmonar y relación TAPSE/PSAP dicotomizada en ≥ 0.31 mm/mmHg ó < 0.31 mm/mmHg).

2. JUSTIFICACIÓN:

La función ventricular derecha es el principal factor determinante de la supervivencia, la carga sintomática y la calidad de vida de los pacientes con HAP. La respuesta adaptativa del ventrículo derecho al incremento en la postcarga de la circulación pulmonar es un proceso complejo y la maladaptación o disfunción del ventrículo derecho con un progresivo desacoplamiento de la circulación pulmonar representa la principal causa de mortalidad en los pacientes con HAP. De ahí la importancia de considerar dicha unidad cardiopulmonar y evaluar el acoplamiento entre el ventrículo derecho y la circulación pulmonar en pacientes con HAP.

Actualmente el análisis de curvas de presión-volumen, obtenidas mediante cateterismo cardiaco, representa el estándar de oro para evaluar el acoplamiento ventrículo-arterial. Sin embargo, dado su carácter invasivo y la complejidad técnica que representa la medición de la relación Efs/Ea mediante las curvas de presión-volumen, se ha propuesto la relación TAPSE/PSAP medida por ecocardiografía como un subrogado no invasivo del acoplamiento ventrículo-arterial en pacientes con HAP.

La relación TAPSE/PSAP ha sido considerada como un parámetro subrogado de la relación Efs/Ea partiendo del supuesto que el TAPSE evalúa la función contráctil del ventrículo derecho y que la PSAP estima la postcarga del mismo. No fue sino hasta hace poco que Tello y colaboradores, validaron dicha hipótesis al comparar la relación TAPSE/PSAP contra la relación Efs/Ea obtenida mediante curvas de presión-volumen en 52 pacientes con HP ⁽²¹⁾. En este estudio, se estableció que una relación TAPSE/PSAP < 0.31 mm/mmHg

predecía un desacoplamiento ventrículo-arterial, definido como una relación Efs/Ea <0.805 . Asimismo, este grupo de investigadores, demostraron que la relación TAPSE/PSAP es un predictor independiente de desenlaces clínicos en pacientes con HAP (20). En este estudio se analizó la relación TAPSE/PSAP en 290 pacientes con HAP y se demostró que cuando se estratificaba la relación TAPSE/PSAP por terciles (tercil bajo: <0.19 mm/mmHg; tercil medio $0.19-0.32$ mm/mmHg; tercil alto >0.32 mm/mmHg), aquéllos en el tercil bajo tenían un mayor compromiso hemodinámico, funcional, y ecocardiográfico en comparación con aquellos pacientes en el tercil medio y alto.

Además, en todos los modelos multivariados, la relación TAPSE/PSAP se asoció de forma independiente con la mortalidad general: el cociente de riesgo (intervalo de confianza del 95%) fue de 1.87 (1.35-2.59) al ajustar para covariables clínicas ($p<.001$); 5.21 (2.17-12.5) al ajustar para parámetros ecocardiográficos ($p<.001$); 1.92 (1.30-2.83) al ajustar para variables hemodinámicas ($p=.001$); y 4.13 (2.02-8.48) al ajustar para un grupo previamente identificado de variables ecocardiográficas y hemodinámicas con potencial pronóstico ($p<.001$). Por otro lado, en los análisis de Kaplan-Meier se demostró una mayor supervivencia general en los pacientes en el tercil medio y alto de TAPSE/PSAP versus aquéllos en el tercil bajo (log-rank $p<.001$).

De este modo, se propone que la medición de la relación TAPSE/PSAP podría ayudar a anticipar y posiblemente prevenir la disfunción ventricular derecha en los pacientes con hipertensión pulmonar. Además su carácter no invasivo y su medición rápida y sencilla, permiten su obtención rutinaria al pie de la cama del paciente.

3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la asociación entre la relación TAPSE/PSAP y la ocurrencia de eventos de morbilidad o mortalidad en pacientes con hipertensión arterial pulmonar?

4. HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN:

En pacientes con hipertensión arterial pulmonar, una relación TAPSE/PSAP al diagnóstico <0.31 mm/mmHg se asocia a mayores eventos de mortalidad o morbilidad, en comparación con aquéllos con una relación TAPSE/PSAP ≥ 0.31 mm/mmHg.

5. OBJETIVOS:

5.1 Objetivo primario:

Evaluar la asociación que existe entre la relación TAPSE/PSAP y la ocurrencia del punto primario compuesto de eventos de morbilidad o mortalidad en pacientes con hipertensión arterial pulmonar.

5.2 Objetivos específicos:

- a) Medir la relación TAPSE/PSAP al diagnóstico en pacientes con hipertensión arterial pulmonar.
- b) Evaluar la incidencia del primer evento de morbilidad o mortalidad en pacientes con hipertensión arterial pulmonar. Los eventos de morbilidad o mortalidad se definieron como: a) muerte; b) septostomía atrial; c) trasplante pulmonar; d) inicio de tratamiento intravenoso o subcutáneo con prostanoides, o; e) progresión de la HAP. La progresión de la HAP se definió como la presencia combinada de los siguientes tres eventos: 1) disminución en la distancia durante la prueba de caminata de 6 minutos del 15% con respecto a la inicial; 2) deterioro sintomático definido con al menos un criterio de los siguientes: 2.1) Deterioro en la clase funcional de la OMS o ausencia de cambio en aquéllos con clase funcional IV de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de forma inicial; 2.2) Aparición o empeoramiento de signos de falla cardiaca derecha, que no responden a tratamiento diurético oral. 3) La necesidad de agregar nuevos tratamientos para la HAP que incluya alguno de los siguientes: a) prostanoides orales o inhalados, b) inhibidores de la fosfodiesterasa 5 orales, c) antagonistas del receptor de endotelina, d)

diuréticos intravenosos, e) estimuladores de la guanilato-ciclasa soluble orales.

- c) Evaluar la asociación que existe entre la relación TAPSE/PSAP y la ocurrencia de eventos de morbilidad o mortalidad en pacientes con hipertensión arterial pulmonar.

5.3 Objetivos secundarios:

- a) Evaluar el mejor punto de corte de TAPSE/PSAP para predecir eventos de mortalidad o morbilidad en pacientes con HAP
- b) Evaluar la correlación que existe entre la relación TAPSE/PSAP al diagnóstico de HAP y el índice cardiaco inicial ($l/min/m^2$) medido mediante cateterismo cardiaco derecho.
- c) Evaluar la correlación que existe entre la relación TAPSE/PSAP al diagnóstico de HAP y la capacitancia arterial pulmonar, obtenida mediante cateterismo cardiaco derecho (medida de la complianza de la arteria pulmonar y la postcarga del ventrículo derecho).
- e) Evaluar la correlación que existe entre la relación TAPSE/PSAP al diagnóstico de HAP y las resistencias vasculares pulmonares obtenidas mediante cateterismo cardiaco derecho.
- f) Evaluar la correlación que existe entre la relación TAPSE/PSAP al diagnóstico de HAP y la clase funcional de la Organización Mundial de la Salud inicial.
- g) Evaluar la correlación que existe entre la relación TAPSE/PSAP al diagnóstico de HAP y la prueba de caminata de 6 minutos basal.
- h) Evaluar la correlación que existe entre la relación TAPSE/PSAP al diagnóstico de HAP y la fracción de acortamiento del ventrículo derecho inicial obtenida por ecocardiografía.
- i) Evaluar la correlación que existe entre la relación TAPSE/PSAP al diagnóstico de HAP y la concentración plasmática de la fracción N-terminal del péptido natriurético cerebral (NT-ProBNP) basal.
- j) Evaluar la correlación que existe entre la relación TAPSE/PSAP al diagnóstico de HAP y el área de la aurícula derecha medida por ecocardiografía.

6. MATERIAL Y MÉTODOS:

6.1 Diseño del estudio:

Estudio unicéntrico, observacional, longitudinal, retrospectivo y retrolectivo, realizado a partir de la base de datos de pacientes con hipertensión arterial pulmonar en seguimiento por el servicio de Cardioneumología del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.

6.2 Población de estudio:

Se incluyeron pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar, definida de acuerdo a los parámetros hemodinámicos establecidos por el Simposio Mundial sobre Hipertensión Pulmonar (WSPH por sus siglas en inglés) ⁽⁷⁻⁹⁾, pertenecientes a la cohorte de pacientes con hipertensión arterial pulmonar del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez y que han recibido atención del 2008 al 2019.

6.3 Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años de edad con diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar, definida de acuerdo a los parámetros hemodinámicos establecidos por el WSPH (Presión arterial pulmonar media >20 mmHg, presión capilar pulmonar ≤ 15 mmHg y resistencia vascular pulmonar ≥ 3 UW) ⁽⁷⁻⁹⁾.
- Pacientes pertenecientes a la cohorte de HAP del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez y que han recibido atención del 2008 al 2019.

6.4 Criterios de exclusión:

- Se excluyeron pacientes con otros tipos de hipertensión pulmonar.
- Se excluyeron pacientes con seguimiento clínico menor a dos años.
- Se excluyeron pacientes con calidad subóptima del ecocardiograma transtorácico (Ej: mala ventana acústica, ausencia de gradiente de insuficiencia tricuspídea).

6.5 Criterios de eliminación:

- Datos ecocardiográficos y/o hemodinámicos incompletos en el expediente.

7. DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES (Tabla 3)

Nombre	Significado	Escala	Valor
Edad	Años de vida	Continua	Valor en años
Sexo	Sexo biológico	Categorico, dicotómica	-Hombre=0 -Mujer=1
Subtipo de hipertensión arterial pulmonar	Clasificación clínica de hipertensión arterial pulmonar	Categorica, nominal	-HAP idiopática=1 -HAP asociada con enfermedad del tejido conectivo= 2 -HAP asociada con cardiopatías congénitas= 3
Tipo de caso de HAP	Tipo de caso de HAP de recién diagnóstico o diagnosticado previamente	Categorica, dicotómica	-Prevalente=1 -Incidente= 2
Péptido cerebral natriurético (NTproBNP)	Valor de NTproBNP al momento de realizar la evaluación inicial	Continua	Valor en pg/mL
Prueba de caminata de 6 minutos inicial	Distancia recorrida en 6 minutos en la evaluación inicial	Continua	Valor en metros
Prueba de caminata de 6 minutos final	Distancia recorrida en 6 minutos en la evaluación final	Continua	Valor en metros

Clase funcional de la Organización Mundial de la Salud inicial	Clase funcional según la escala de la OMS en la evaluación inicial	Categórica, ordinal	-Clase I=1 -Clase II= 2 -Clase III= 3 -Clase IV= 4
Clase funcional de la Organización Mundial de la Salud final	Clase funcional según la escala de la OMS en la evaluación final	Categórica, ordinal	-Clase I=1 -Clase II= 2 -Clase III= 3 -Clase IV= 4
Atrioseptostomía	Antecedente de atrioseptostomía	Categórica, dicotómica	-No= 0 -Si= 1
Antagonista del canal de calcio	Uso de antagonista del canal de calcio al inicio y/o durante el seguimiento	Categórica, dicotómica	-No= 0 -Si= 1
Inhibidor de la fosfodiesterasa-5	Uso de inhibidor de la fosfodiesterasa-5 al inicio y/o durante el seguimiento	Categórica, dicotómica	-No= 0 -Si= 1
Antagonista del receptor de endotelina	Uso de antagonista del receptor de endotelina al inicio y/o durante el seguimiento	Categórica, dicotómica	-No= 0 -Si= 1
Estimulador de la guanilato-ciclasa soluble	Uso de estimulador de la guanilato-ciclasa soluble al inicio y/o durante el seguimiento	Categórica, dicotómica	-No= 0 -Si= 1
Análogo de prostaciclina	Uso de análogo de prostaciclina al inicio y/o durante el seguimiento	Categórica, dicotómica	-No= 0 -Si= 1
Agonista selectivo del receptor IP	Uso de agonista selectivo del receptor IP	Categórica, dicotómica	-No= 0 -Si= 1

	al inicio y/o durante el seguimiento		
Esquema de tratamiento farmacológico para HAP	Esquema de tratamiento farmacológico para HAP al inicio y/o durante el seguimiento	Categórica, ordinal	-Ninguno= 0 -Monoterapia= 1 -Dual=2
Volumen indexado de la aurícula derecha	Volumen de la aurícula derecha indexado a la aurícula derecha	Continua	Valor en mL/m ²
Área de la aurícula derecha	Área de la aurícula derecha medida en la evaluación inicial	Continua	Valor en cm ²
Diámetro basal del ventrículo derecho	Diámetro a nivel basal del ventrículo derecho en la evaluación inicial	Continua	Valor en mm
Grosor de la pared libre del ventrículo derecho	Grosor de la pared libre del ventrículo derecho en la evaluación inicial	Continua	Valor en mm
Excursión sistólica del anillo tricuspídeo (TAPSE)	Excursión sistólica del anillo tricuspídeo medida en modo M en la evaluación inicial	Continua	Valor en mm
Velocidad sistólica del anillo tricuspídeo	Velocidad sistólica del anillo tricuspídeo medida por Doppler tisular en la evaluación inicial	Continua	Valor en cm/s
Cambio de área fraccional del ventrículo derecho	Calculada por la fórmula: $100 \times (\text{área telediastólica} - \text{área})$	Continua	Valor en %

	telesistólica)/área telediastólica en la evaluación inicial		
Presencia de derrame pericárdico	Presencia de derrame pericárdico en la evaluación inicial	Categórica, dicotómica	-No= 0 -Si= 1
Presión estimada de la aurícula derecha	Estimada a partir del diámetro y colapsabilidad a la inspiración de la vena cava inferior	Continua	Valor en mmHg
Estimación de la presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP estimada)	Calculada por la fórmula: $4 \times \text{velocidad de regurgitación tricuspídea}^2 + \text{presión estimada de la aurícula derecha}$	Continua	Valor en mmHg
Relación TAPSE/PSAP (TAPSE/PSAP)	Relación TAPSE/PSAP (TAPSE/PSAP) medida en la evaluación inicial	Continua	Valor en mm/mmHg
Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI)	Calculada por fórmula de Simpson biplano (Volumen diástole-sístole/diástole)	Continua	Valor en %
Presión de la aurícula derecha	Medida por cateterismo cardiaco derecho en la evaluación inicial	Continua	Valor en mmHg
Presión sistólica del ventrículo derecho (PSVD)	Medida por cateterismo cardiaco derecho en la evaluación inicial	Continua	Valor en mmHg

Presión telediastólica del ventrículo derecho (D2VD)	Medida por cateterismo cardiaco derecho en la evaluación inicial	Continua	Valor en mmHg
Presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP)	Medida por cateterismo cardiaco derecho en la evaluación inicial	Continua	Valor en mmHg
Presión diastólica de la arteria pulmonar (PDAP)	Medida por cateterismo cardiaco derecho en la evaluación inicial	Continua	Valor en mmHg
Presión media de la arteria pulmonar (PAPm)	Medida por cateterismo cardiaco derecho en la evaluación inicial	Continua	Valor en mmHg
Presión capilar pulmonar (PCP)	Medida por cateterismo cardiaco derecho en la evaluación inicial	Continua	Valor en mmHg
Gasto cardiaco (GC)	Calculado por método de termodilución o método de Fick directo	Continua	Valor en L/min
Índice cardiaco (IC)	Gasto cardiaco indexado a la superficie corporal	Continua	Valor en L/min/ m ²
Resistencia vascular pulmonar (RVP)	Calculada por la fórmula: (PAPm-PCP/GC)	Continua	Valor en unidades Wood (UW)
Saturación venosa mixta	Medida por cateterismo cardiaco derecho en la evaluación inicial	Continua	Valor en %
Capacitancia arterial pulmonar (CAP)	Calculada por la fórmula: (CAP=volumen latido/presión de pulso)	Continua	Valor en ml/mmHg

Tipo de Evento de Morbilidad o Mortalidad	Tipo de Evento de Morbilidad o Mortalidad presentado en el curso del seguimiento de los pacientes (0-24 meses)	Categórica, nominal	-Ninguno= 0 -Progresión de la hipertensión arterial pulmonar= 1 -Inicio de tratamiento IV/SC con prostanoides= 2 -Atrioseptostomía =3 -Trasplante pulmonar= 4 -Muerte = 5
Evento de Morbilidad o Mortalidad	Desarrollo de Evento de Morbilidad o Mortalidad durante el seguimiento de los pacientes (0-24 meses)	Categórico, dicotómica	-No= 0 -Si= 1
Tiempo al desarrollo de Evento de Morbilidad o Mortalidad	Tiempo en el que se presentó el primer Evento de Morbilidad o Mortalidad durante el seguimiento de los pacientes (0-24 meses)	Continua	Meses

8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Todo el análisis estadístico se realizó con el software de difusión libre R 3.5.3 (www.r-project.org). Se realizó estadística descriptiva para todas las variables aplicando medidas de tendencia central y dispersión, o frecuencia y porcentaje según correspondiera. El análisis bivariado se realizó mediante la prueba t de Student para variables continuas y con prueba de chi-cuadrada para variables categóricas. Se realizó un análisis de regresión logística univariada para evaluar la asociación de la relación TAPSE/PSAP con los

eventos de morbilidad y mortalidad. Se realizó el análisis de correlación entre la relación TAPSE/PSAP y otras variables de interés descritas en los objetivos secundarios mediante la prueba de correlación de Pearson. Se realizó el análisis del mejor punto de corte y precisión diagnóstica entre la relación TAPSE/PSAP y otras variables de interés para la predicción de eventos de morbilidad y mortalidad mediante el análisis de curvas ROC. Se analizó el tiempo a los eventos de morbilidad y mortalidad mediante el método de Kaplan-Meier, y se analizaron los eventos por subgrupos según los valores de TAPSE/PSAP mediante la prueba de log-rank.

9. CONSIDERACIONES ÉTICAS:

Esta tesis se trató de un estudio observacional, longitudinal, retrospectivo y retrolectivo. No se realizó intervención experimental en los pacientes. Los recursos materiales utilizados en este estudio no representaron un coste adicional para el Instituto o los pacientes. Las mediciones ecocardiográficas y los parámetros hemodinámicos obtenidos mediante cateterismo cardiaco derecho fueron parte de la evaluación convencional realizada a los pacientes en protocolo de estudio por HAP.

10. RESULTADOS:

Este estudio presenta un análisis exhaustivo de la relación TAPSE /PSAP en una cohorte de 100 pacientes mexicanos con HAP. Los hallazgos novedosos de nuestro estudio incluyen los siguientes: 1) la relación TAPSE/PSAP es un predictor independiente de desenlaces clínicos en la población con hipertensión arterial pulmonar; 2) la relación TAPSE/PSAP tuvo una correlación positiva significativa con las siguientes variables: índice cardiaco, capacitancia pulmonar, caminata de 6 minutos inicial y la fracción de acortamiento del ventrículo derecho; 3) la relación TAPSE/PSAP tuvo una correlación negativa significativa con las siguientes variables: resistencias vasculares pulmonares, clase funcional y los péptidos natriuréticos.

Características clínicas de la población en estudio

Se incluyeron 100 pacientes con HAP que habían recibido atención del 2008 al 2019 en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Los pacientes tenían una edad de 39.1 ± 13.9 años, 90 (90%) eran mujeres, 49 (49%) fueron diagnosticados con etiología idiopática y 63 (63%) tuvieron una clase funcional inicial II de la OMS. Otras características clínicas y sociodemográficas de la población en estudio se muestran en la **Tabla 4**.

TABLA 4. Características generales de la población en estudio

Variable	n=100
Edad (años)	39.1 (13.9)
Sexo (femenino)	90 (90.0)
Caso	
Incidente	39 (39.0)
Prevalente	61 (61.0)
Subtipo de HAP	
Idiopática	49 (49.0)
Asociada a cardiopatía congénita	39 (39.0)
Asociada a enfermedad del tejido conectivo	11 (11.0)
NTproBNP (pg/mL)	1096 (2132)
C6M inicial (m)	325 (89)
C6M final (m)	352 (86)
Clase funcional de la OMS inicial	
I	18 (18.0)
II	63 (63.0)
III	18 (18.0)
IV	1 (1.0)
Clase funcional de la OMS final	
I	46 (46.0)
II	28 (28.0)
III	17 (17.0)
IV	8 (8.0)
Tratamiento	
Antagonista del canal de calcio	12 (12.0)
Inhibidor de la fosfodiesterasa-5	69 (69.0)
Antagonista del receptor de endotelina	38 (38.0)
Estimulador de la guanilato-ciclasa soluble	7 (7.0)
Análogo de la prostaciclina	16 (16.0)
Agonista selectivo del receptor IP	8 (8.0)
Atrioseptostomía	8 (8.0)
Esquema de tratamiento	
Ninguno	6 (6.0)
Monoterapia	47 (47.0)

Terapia dual	47 (47.0)
Eventos de morbilidad o mortalidad	29 (29.0)

Las variables continuas se presentan como media (DE) y las categóricas como frecuencia (%). DE, desviación estándar; HAP, hipertensión arterial pulmonar; C6M, caminata de 6 minutos; OMS, Organización Mundial de la Salud

Características ecocardiográficas

Los pacientes tuvieron una relación TAPSE/PSAP de 0.17 ± 0.07 mm/mmHg, un área de la aurícula derecha de 28.0 ± 10.7 cm² y una PSAP estimada de 100.2 ± 24.7 mmHg. Otras características ecocardiográficas de la población en estudio se muestran en la **Tabla 5**.

TABLA 5. Variables ecocardiográficas generales de la población en estudio

Variable	n=100
Volumen de la aurícula derecha (mL/m ²)	51.6 (26.7)
Área de la aurícula derecha (cm ²)	28.0 (10.7)
Diámetro basal del ventrículo derecho (mm)	49.0 (8.7)
Grosor del ventrículo derecho (mm)	7.0 (1.8)
TAPSE (mm)	16.6 (4.0)
Velocidad sistólica del anillo tricuspídeo (cm/s)	9.8 (2.1)
CAF del ventrículo derecho (%)	29.5 (11.2)
Derrame pericárdico	20 (20.0)
FEVI (%)	62.3 (7.9)
Presión estimada de la aurícula derecha (mmHg)	12.3 (3.5)
PSAP estimada (mmHg)	100.2 (24.7)
TAPSE/PSAP estimada (mm/mmHg)	0.17 (0.07)

Las variables continuas se presentan como media (DE) y las categóricas como frecuencia (%). DE, desviación estándar; TAPSE, excursión sistólica del anillo tricuspídeo; CAF, cambio del área fraccional; FEVI, fracción de expulsión del ventrículo izquierdo; PSAP, presión sistólica de la arteria pulmonar

Características hemodinámicas

Los pacientes tuvieron una capacitancia arterial pulmonar de 1.4 ± 1.0 mL/mmHg, un índice cardiaco de 3.0 ± 1.1 mmHg, una PSAP medida de 98.6 ± 26.6 mmHg y unas resistencias vasculares pulmonares de 13.3 ± 6.5 UW. Otras características hemodinámicas de la población en estudio se muestran en la **Tabla 6**.

TABLA 6. Variables hemodinámicas generales de la población en estudio

Variable	n=100
Presión de la aurícula derecha (mmHg)	7.9 (5.1)
PSVD (mmHg)	95.7 (24.1)
D2VD (mmHg)	15.7 (11.9)
PSAP (mmHg)	98.6 (26.6)
PDAP (mmHg)	41.9 (16.3)
PAPm (mmHg)	62.9 (18.0)
PCP (mmHg)	8.4 (3.4)
Gasto cardiaco (L/min)	4.7 (1.8)
Índice cardiaco (L/min/m ²)	3.0 (1.1)
Resistencias vasculares pulmonares (UW)	13.3 (6.5)
Saturación venosa mixta (%)	65.0 (11.1)
CAP (mL/mmHg)	1.4 (1.0)

Las variables continuas se presentan como media (DE) y las categóricas como frecuencia (%). DE, desviación estándar; presión sistólica del ventrículo derecho, PSVD; D2VD, presión telediastólica del ventrículo derecho; PSAP, presión sistólica de la arteria pulmonar; PDAP, presión diastólica de la arteria pulmonar; PAPm, presión media de la arteria pulmonar; PCP, presión capilar pulmonar; CAP, capacitancia arterial pulmonar; UW, unidades Wood.

Eventos de morbilidad o mortalidad

En este estudio, 29 (29%) pacientes presentaron un evento de morbilidad o mortalidad durante un seguimiento promedio de 21.3 ± 6.0 meses. El tipo de evento de morbilidad o mortalidad registrado con mayor frecuencia fue la progresión de la HAP. La distribución de eventos de morbilidad y mortalidad de la población en estudio se reporta en la **Tabla 7**.

TABLA 7. Tipos de eventos de morbilidad o mortalidad

Variable	n=29
Progresión de la HAP	20 (68.9)
Atrioseptostomía	6 (20.6)
Muerte	3 (10.3)

Las variables se presentan como frecuencia (%)
HAP, hipertensión arterial pulmonar

En comparación con el grupo control, los pacientes que presentaron eventos de morbilidad o mortalidad tuvieron mayores niveles de péptidos natriuréticos, mayores

dimensiones de área de la aurícula derecha, una mayor frecuencia de derrame pericárdico, y menores niveles de relación TAPSE/PSAP (**Tabla 8**).

TABLA 8. Comparación entre grupos

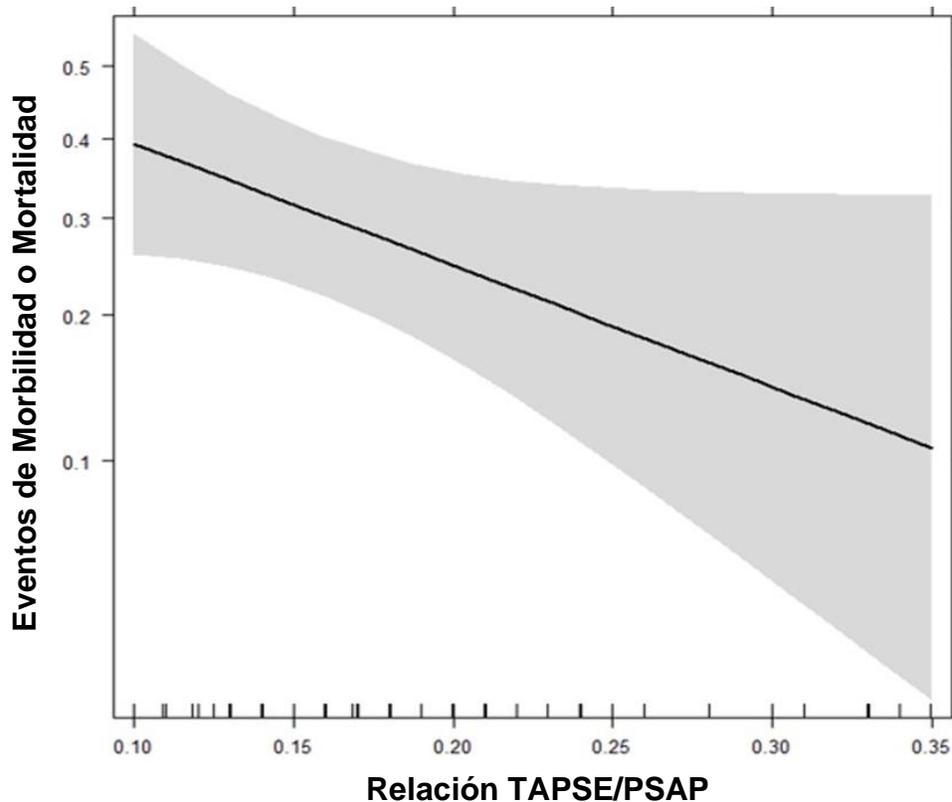
Variable	EMyM (n=29)	Sin EMyM (n=71)	P
Edad (años)	38.6 (15.0)	39.3 (13.5)	0.8
Sexo (femenino)	27 (93.1)	63 (88.7)	0.5
Etiología			0.1
Idiopática	18 (62.0)	32 (45.1)	
Cardiopatías congénitas	7 (24.1)	32 (45.1)	
Tejido conectivo	4 (13.7)	7 (9.8)	
NTproBNP (pg/mL)	1609 (5400)	855 (1412)	0.004
C6M inicial (m)	303 (98)	335 (84)	0.2
Clase funcional inicial (≥II)	26 (89.6)	56 (78.8)	0.2
Esquema de tratamiento			0.03
Ninguno	0 (0.0)	6 (8.4)	
Monoterapia	10 (34.4)	37 (52.1)	
Terapia dual	19 (65.5)	28 (39.4)	
Área de la AD (cm ²)	34.0 (11.0)	25.4 (9.6)	0.005
Diámetro basal VD (mm)	49.7 (10.5)	48.7 (7.9)	0.6
TAPSE (mm)	14.9 (3.9)	17.3 (3.9)	0.007
VST (cm/s)	9.0 (2.0)	10.0 (2.1)	0.06
CAF del VD (%)	26.9 (10.3)	30.6 (11.5)	0.1
Derrame pericardico	12 (41.3)	8 (11.2)	<0.001
FEVI (%)	62.3 (7.2)	62.3 (8.3)	1.0
PSAP estimada (mmHg)	103.0 (25.7)	99.0 (24.4)	0.5
TAPSE/PSAP (mm/mmHg)	0.15 (0.07)	0.18 (0.07)	0.06
TAPSE/PSAP <0.14	17 (58.6)	16 (22.5)	<0.001
PAD (mmHg)	9.8 (5.2)	7.2 (4.9)	0.03
PSAP (mmHg)	99.1 (25.8)	98.3 (27.1)	0.9
PAPm (mmHg)	65.7 (18.6)	61.7 (17.7)	0.3
PCP (mmHg)	8.1 (3.4)	8.5 (3.5)	0.6
Índice cardiaco (L/min/m ²)	2.8 (1.1)	3.0 (1.1)	0.4
RVP (UW)	14.3 (7.2)	12.9 (6.3)	0.3
CAP (mL/mmHg)	1.49 (1.2)	1.42 (0.98)	0.8

Las variables continuas se presentan como media (DE) y las categóricas como frecuencia (%). EMyM, eventos de morbilidad y mortalidad; DE, desviación

estándar; C6M, caminata de 6 minutos; AD, aurícula derecha; VD, ventrículo derecho; TAPSE, excursión sistólica del anillo tricúspideo; VST, velocidad sistólica del anillo tricúspideo; CAF, cambio del área fraccional; FEVI, fracción de expulsión del ventrículo izquierdo; PSAP, presión sistólica de la arteria pulmonar; PAD, presión de la aurícula derecha; PAPm, presión media de la arteria pulmonar; PCP, presión capilar pulmonar, RVP, resistencias vasculares pulmonares; CAP, capacitancia arterial pulmonar

En el análisis de regresión logística se encontró una asociación significativa entre la relación TAPSE/PSAP y los eventos de morbilidad o mortalidad (**Figura 1**).

Figura 1. Asociación entre la relación TAPSE/PSAP y los eventos de morbilidad o mortalidad



Correlación entre la relación TAPSE/PSAP y otras variables de interés

Se evaluó la correlación entre la relación TAPSE/PSAP y otras variables de interés. El índice cardiaco, la capacitancia pulmonar, la caminata de 6 minutos inicial y el cambio del área fraccional del ventrículo derecho tuvieron una correlación positiva

significativa; mientras que las resistencias vasculares pulmonares, la clase funcional y los péptidos natriuréticos tuvieron una correlación negativa significativa (**Tabla 9**).

TABLA 9. Correlación de TAPSE/PSAP con otras variables

	R de Pearson (IC 95%)	P
Índice cardiaco	0.31 (0.12, 0.48)	<0.001
CAP	0.42 (0.25, 0.57)	<0.001
RVP	-0.43 (-0.57, -0.25)	<0.001
Clase funcional	-0.26 (-0.43, -0.07)	<0.01
C6M inicial	0.24 (0.03, 0.43)	0.03
CAF del VD	0.49 (0.32, 0.63)	<0.001
NTproBNP	-0.27 (-0.47, -0.05)	0.02
Área de la AD	-0.37 (-0.56, -0.14)	<0.01

IC, intervalo de confianza

CAP, capacitancia arterial pulmonar; RVP, resistencias vasculares pulmonares;

C6M, caminata de 6

minutos; CAF, cambio del área fraccional; VD, ventrículo derecho; AD, aurícula derecha

Precisión diagnóstica de la relación TAPSE/PSAP y otras variables de interés

Se evaluó la precisión diagnóstica de la relación TAPSE/PSAP y otras variables de interés para la predicción de eventos de morbilidad y mortalidad. Las diferentes áreas bajo la curva de las variables estudiadas se muestran en la **Tabla 10**.

TABLA 10. Análisis de curva ROC

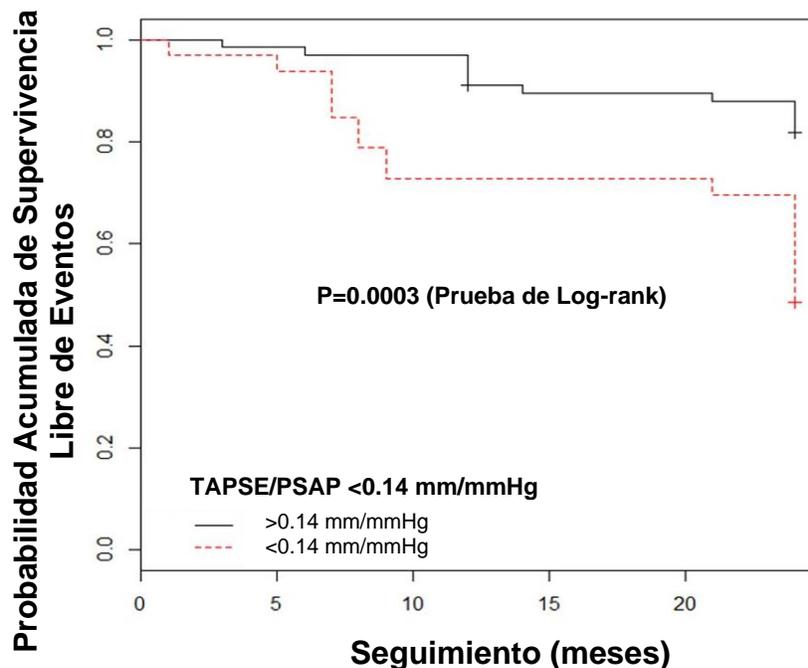
Variable	AUC (IC 95%)	Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad
TAPSE/PSAP	0.66 (0.53, 0.79)	0.14	0.66	0.77
VST	0.64 (0.50, 0.78)	9.5	0.64	0.57
TAPSE	0.68 (0.56, 0.78)	17	0.79	0.49
Área de la AD	0.73 (0.59, 0.86)	32	0.50	0.89
NTproBNP	0.70 (0.56, 0.82)	1400	0.58	0.69

ROC, receiver operating curve analysis; AUC, área bajo la curva; TAPSE, excursión sistólica del anillo tricúspideo; PSAP, presión sistólica de la arteria pulmonar; VST, velocidad sistólica del anillo tricúspideo; AD, aurícula derecha

Supervivencia libre de eventos de morbilidad y mortalidad

A los 21.3 ± 6.0 meses de seguimiento, el 71% de los pacientes estudiados se encontraban libres de un evento de morbilidad y mortalidad. En el análisis de Kaplan-Meier, los pacientes con una relación TAPSE/PSAP <0.14 mm/mmHg presentaron con mayor frecuencia estos eventos (**Figura 2**).

Figura 2. Supervivencia Libre de Eventos de Morbilidad o Mortalidad



11. DISCUSIÓN:

Nuestra población de estudio estaba conformada en su mayoría por pacientes con diagnóstico de HAP idiopática, con perfil hemodinámico gravemente comprometido (PAPm de 62.9 ± 18.0 mmHg, índice cardiaco de 3.0 ± 1.1 mmHg, resistencias vasculares pulmonares de 13.3 ± 6.5 UW y capacitancia arterial pulmonar de 1.4 ± 1.0 mL/mmHg) y con clase funcional deteriorada (81% con clase funcional de la OMS II-III). La relación TAPSE/PSAP promedio fue en general baja (0.17 ± 0.07 mm/mmHg). En general nuestra población presentó un perfil hemodinámico más comprometido (un índice cardiaco menor y una PAPm mayor) que el reportado en otras poblaciones de pacientes con HAP. Lo anterior pudiese explicar el valor

relativamente bajo de relación TAPSE/PSAP documentado en nuestra población de estudio, en comparación con el valor encontrado en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica izquierda y en otras poblaciones con HAP. En este mismo sentido, Tello y colaboradores, igualmente describieron valores relativamente disminuidos de relación TAPSE/PSAP, estableciendo un punto de corte pronóstico de 0.19 mm/mmHg, debajo del cual los pacientes presentaban un perfil hemodinámico, funcional y ecocardiográfico más comprometido.

Hasta nuestro conocimiento, el presente estudio es el primero en evaluar la asociación que existe entre la relación TAPSE/PSAP basal y la incidencia de eventos de morbilidad y mortalidad (EMM) en pacientes mexicanos con HAP. En este estudio, 29 (29%) pacientes presentaron un EMM durante un seguimiento promedio de 21.3 ± 6.0 meses. El tipo de evento de morbilidad o mortalidad registrado con mayor frecuencia fue la progresión de la HAP. En comparación con el grupo control, los pacientes que presentaron EMM tuvieron mayores niveles de NT-proBNP, mayores dimensiones de área de la aurícula derecha, una mayor frecuencia de derrame pericárdico, y valores menores de relación TAPSE/PSAP. No es de sorprender que dichas variables se hayan relacionado con una mayor incidencia de EMM ya que tanto los niveles de NT-ProBNP, la presencia de derrame pericárdico y las dimensiones de área de aurícula derecha, son variables con valor pronóstico ya bien establecido, formando parte de las variables que se toman en cuenta en la estratificación de riesgo en la población con HAP.

En el análisis de regresión logística se encontró una asociación significativa entre valores disminuidos de relación TAPSE/PSAP y los EMM (Figura 1). En el análisis de Kaplan-Meier, los pacientes con una relación TAPSE/PSAP <0.14 mm/mmHg presentaron con mayor frecuencia EMM (51.5% vs 17.9%, $p=0.0003$). En nuestro análisis, la relación TAPSE/PSAP estuvo significativamente correlacionada con parámetros hemodinámicos dependientes de poscarga tales como: resistencias vasculares pulmonares (RVP) y capacitancia arterial pulmonar (CAP), mismos que se han relacionado de forma independiente con el desarrollo de desenlaces

adversos en pacientes con HAP. En este sentido, se ha sugerido que la relación observada entre CAP y RVP en pacientes con HAP pueda ser reflejo de los cambios patológicos tempranos encontrados en la vasculatura pulmonar, explicando tanto el aumento de RVP como la disminución de CAP en estos pacientes. Así una CAP disminuida y un incremento de la RVP traduce una mayor rigidez de la vasculatura pulmonar, lo cual eventualmente se asocia a disfunción ventricular derecha. Así pues la correlación positiva entre TAPSE/PSAP y CAP, y la correlación negativa entre RVP y TAPSE/PSAP encontrada en nuestro estudio, apoya el uso de la relación TAPSE/PSAP como parámetro para evaluar el incremento de postcarga característico de esta patología.

12. 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, al tratarse de una cohorte retrospectiva, se encontraron algunas limitaciones en el registro de todas las variables de acuerdo a su disponibilidad en el expediente clínico. Por otro lado, este estudio no evaluó otros parámetros de función sistólica del ventrículo derecho, tales como: fracción de expulsión del ventrículo derecho o deformación longitudinal de la pared libre del ventrículo derecho, mismos que también podrían utilizarse como subrogados para evaluar el acoplamiento ventrículo-arterial en esta población. En este mismo sentido, reconocemos la limitación de utilizar el TAPSE como único parámetro para evaluar la contractilidad del ventrículo derecho. Como sabemos, el TAPSE refleja el acortamiento longitudinal del ventrículo derecho. Al progresar la disfunción ventricular derecha, el TAPSE alcanza un valor mínimo, sin presentar una mayor disminución en su valor conforme progresa la disfunción del ventrículo derecho. De tal modo, el rendimiento del TAPSE como parámetro de función del ventrículo derecho y por tanto su utilidad como subrogado no invasivo de acoplamiento ventrículo-arterial, podría perder valor en etapas tardías de disfunción ventricular derecha. Finalmente, al tratarse de un estudio realizado en un centro de tercer nivel

de atención, nuestros resultados podrían no ser generalizados para toda la población con hipertensión arterial pulmonar.

13. CONCLUSIONES:

En una cohorte de 100 pacientes mexicanos con hipertensión arterial pulmonar, se encontró que la relación TAPSE/PSAP estuvo inversamente asociada con la incidencia de eventos de morbilidad o mortalidad con un valor de corte pronóstico de 0.14 mm/mmHg. De este modo, con este estudio se concluye que la relación TAPSE/PSAP es un subrogado al pie de cama del acoplamiento ventrículo-arterial y es un predictor independiente de desenlaces clínicos en la población con hipertensión arterial pulmonar. Se necesitarán más estudios para validar dichos resultados.

14. BIBLIOGRAFIA

1. Hatono S, Strasser T, eds. Primary Pulmonary Hypertension. Report on a WHO Meeting. Geneva, World Health Organization, 1975.
2. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53:1801913.
3. 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.
4. Valerio CJ, Schreiber BE, Handler CE, et al. Borderline mean pulmonary artery pressure in patients with systemic sclerosis: transpulmonary gradient predicts risk of developing pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 1074–1084.
5. Coghlan JG, Wolf M, Distler O, et al. Incidence of pulmonary hypertension and determining factors in patients with systemic sclerosis. *Eur Respir J* 2018; 51: 1701197.

6. Douschan P, Kovacs G, Avian A, et al. Mild elevation of pulmonary arterial pressure as a predictor of mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197: 509–516.
7. Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 40S–47S.
8. Badesch DB, Champion HC, Sanchez MAG, et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: S55–S66.
9. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: D42–D50.
10. Vonk Noordegraaf A, Chin KM, Haddad F, et al. Pathophysiology of the right ventricle and of the pulmonary circulation in pulmonary hypertension: an update. *Eur Respir J*. 2019; 53:1801900.
11. 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.
12. Tello K, Dalmer A, Axmann J et al (2019) Reserve of right ventricular-arterial coupling in the setting of chronic overload. *Circ Heart Fail* 12: e5512.
13. Guazzi M, Bandera F, Pelissero G et al (2013) 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* 305: H1373-H1381.
14. Bosh L, Lam CSP, Gong L et al (2017) Right ventricular dysfunction in left-sided heart failure with preserved versus reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 19:1664-1671.
15. Gerges M, Gerges C, Pistrutto AM et al (2015) Pulmonary hypertension in heart failure. Epidemiology, right ventricular function, and survival. *Am J Respir Crit Care Med* 192:1234-1246.
16. Gorter TM, van Veldhuisen DJ, Voors AA et al (2018) Right ventricular-vascular coupling in heart failure with preserved ejection fraction and pre- vs. post-capillary pulmonary hypertension. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 19: 423-432.
17. Guazzi M, Dixon D, Labate V et al (2017) RV contractile function and its coupling to pulmonary circulation in heart failure with preserved ejection fraction: stratification of clinical phenotypes and outcomes. *JACC Cardiovasc Imaging* 10: 1211-1221.

18. Guazzi M, Naeije R, Arena R et al (2015) Echocardiography of right ventriculoarterial coupling combined with cardiopulmonary exercise testing to predict outcome in heart failure. *Chest* 148: 226-234.
19. Guazzi M (2018) Use of TAPSE/PASP ratio in pulmonary arterial hypertension: An easy shortcut in a congested road. *Int J Cardiol* 266:242-244.
20. Tello K, Axmann J, Ghofrani Ha et al (2018) Relevance of the TAPSE/PASP ratio in pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol* 266: 299-235.
21. Tello K, Wan J, Dalmer A, et al (2019) Validation of the Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion/Systolic Pulmonary Artery Pressure Ratio in the Assessment of Right Ventricular-Arterial Coupling in Severe Pulmonary Hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging* 12: 224-232.