



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRIA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MEDICAS, ODONTOLOGICAS Y DE LA SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN
CARDIONEUMOLOGÍA

**“VALOR PRONÓSTICO DE LA EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN VENTRICULAR DERECHA POR
ULTRASONIDO CARDIACO ENFOCADO EN PACIENTES CON HIPERTENSIÓN PULMONAR”**

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA:

PAMELA MERCADO VELÁZQUEZ

TUTOR O TUTORES PRINCIPALES

DR. JOSÉ LUIS HERNÁNDEZ OROPEZA- INCMNSZ

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR

DRA. TATIANA SOFÍA RODRÍGUEZ REYNA – INCMNSZ

DRA. IVETTE BUENDÍA ROLDÁN- INER

DRA. CONSUELO ORIHUELA SANDOVAL- INCMNSZ

Ciudad Universitaria, CD. MX, JULIO 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México



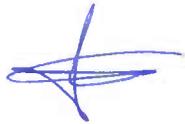
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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).

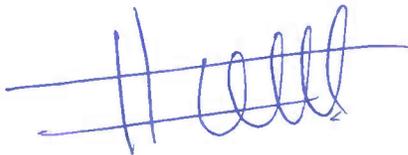
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

La tesis titulada “VALOR PRONÓSTICO DE LA EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN VENTRICULAR DERECHA POR ULTRASONIDO CARDIACO ENFOCADO EN PACIENTES CON HIPERTENSIÓN PULMONAR” cuenta con la calidad y originalidad requerida para la obtención del grado.



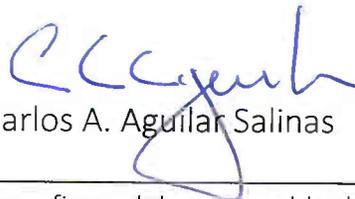
Pamela Mercado Velázquez

Nombre y Firma del alumno



José Luis Hernández Oropeza

Nombre y firma del Tutor



Carlos A. Aguilar Salinas

Nombre y firma del responsable de la Entidad y/o campo disciplinario

Tabla de Contenido

| | |
|---|-----------|
| ABREVIACIONES | 2 |
| INTRODUCCIÓN | 3 |
| ANTECEDENTES | 5 |
| 1.1 HIPERTENSIÓN PULMONAR Y EPIDEMIOLOGÍA | 5 |
| 1.2 FISIOPATOLOGÍA | 6 |
| 1.3 DIAGNÓSTICO | 7 |
| 1.4 ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO | 9 |
| 1.5 TRATAMIENTO | 9 |
| 1.6 SEGUIMIENTO Y ECOCARDIOGRAFÍA..... | 10 |
| 1.8 TAPSE E HP | 12 |
| 1.9 ULTRASONIDO CARDIACO | 13 |
| PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN | 14 |
| PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | 14 |
| JUSTIFICACIÓN | 14 |
| HIPÓTESIS | 15 |
| OBJETIVOS | 15 |
| METODOLOGÍA | 16 |
| ASPECTOS ÉTICOS | 21 |
| RESULTADOS | 22 |
| DISCUSIÓN | 26 |
| CONCLUSIONES | 28 |
| FIGURAS Y TABLAS | 29 |
| REFERENCIAS | 52 |

ABREVIACIONES

- HP: Hipertensión pulmonar
- HAP: hipertensión arterial pulmonar
- VD: ventrículo derecho
- VI: ventrículo izquierdo
- TAPSE: desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídeo
- PSAP: presión sistólica de la arteria pulmonar
- PmAP: presión media de la arteria pulmonar
- RVP: resistencias vasculares pulmonares
- PAWP: presión de enclavamiento pulmonar
- ESC/ERS: Sociedad Europea de Cardiología / Sociedad Respiratoria Europea

INTRODUCCIÓN

La hipertensión pulmonar es un estado hemodinámico multicausal. Para su estudio y tratamiento dependiendo de sus características etiológicas se clasifica en cinco grupos clínicos. Entre estos grupos se encuentra la hipertensión arterial pulmonar (HAP) la cual se caracteriza por la obliteración y remodelación de las arterias pulmonares de pequeño calibre, generando progresivamente un aumento de la resistencia vascular pulmonar, insuficiencia cardíaca derecha y muerte(1). Las guías actuales recomiendan un abordaje multidimensional que incluya variables clínicas, ecocardiográficas, de ejercicio y hemodinámicas para clasificar a los pacientes por riesgo y así definir un pronóstico y orientar las decisiones terapéuticas(2).

La ecocardiografía transtorácica (ETT) actualmente juega un papel importante en el algoritmo de diagnóstico de la HAP, ya que es mínimamente invasiva y es relativamente fácilmente disponible. La fracción de acortamiento disminuida, la presencia de derrame pericárdico, un índice de excentricidad incrementado, el desplazamiento sistólico del plano anular tricúspideo (TAPSE) disminuido, el incremento del tamaño de la aurícula derecha y la presencia de deformación de la pared libre del ventrículo derecho se asocian a un incremento en mortalidad en los pacientes con HP(3–5).

El ultrasonido cardíaco portátil es un método que permite obtener imágenes del corazón junto a la cama del paciente en tiempo real. Este estudio proporciona valiosa información útil para el manejo clínico de pacientes en áreas críticas ya sea terapia intensiva o anestesiología(6). En la última década su portabilidad y su uso se ha incrementado paulatinamente entre los médicos no cardiólogos lo cual ha generado la suposición en que en un futuro no muy lejano su uso formará parte de la rutina del examen físico, como lo es ahora el estetoscopio(7,8).

Una amplia gama de estudios ha demostrado una buena correlación entre la ecocardiografía estándar y los dispositivos portátiles de ultrasonido(9,10). No hay duda de la utilidad del ultrasonido portátil en la unidad de cuidados intensivos, urgencias e incluso durante la ronda hospitalaria(6,8,11); sin embargo, aún no se ha demostrado su utilidad durante el examen diario en una consulta de seguimiento de pacientes con alto riesgo de deterioro cardiovascular, como los pacientes con HAP.

Existe evidencia de que una medición del TAPSE <17 mm utilizando ecocardiografía estándar realizada por un médico con experiencia en ecocardiografía predice la supervivencia en pacientes con hipertensión

pulmonar. Sin embargo, los altos costos de un aparato para realizar el estudio de ecocardiograma estándar y las citas prolongadas para realizar el estudio retrasan el diagnóstico y tratamiento de la progresión de la enfermedad cardiovascular.

Se consideró importante determinar si la medición del TAPSE por ultrasonido cardiaco portátil tiene utilidad pronóstica en el seguimiento de pacientes con Hipertensión Pulmonar. Debido a que es importante documentar el beneficio de utilizar una herramienta médica accesible durante la consulta de seguimiento de cardioneumología en pacientes ambulatorios con hipertensión pulmonar.

ANTECEDENTES

1.1 Hipertensión Pulmonar y epidemiología

La Hipertensión Pulmonar se define por una presión arterial pulmonar media en reposo mayor de 20 mm Hg medida por cateterismo cardiaco derecho. Dependiendo de diferentes parámetros hemodinámicos (resistencias vasculares pulmonares y la presión arterial pulmonar enclavada) esta enfermedad se puede subclasificar en precapilar, poscapilar, mixta o asociada al ejercicio (tabla1).

Con base en consideraciones fisiopatológicas clínicas y terapéuticas la hipertensión pulmonar se divide en cinco grupos: Hipertensión arterial pulmonar; hipertensión pulmonar debida a cardiopatía del lado izquierdo; hipertensión pulmonar debida a enfermedad pulmonar; hipertensión pulmonar tromboembólica crónica e hipertensión pulmonar con mecanismos poco claros o multifactoriales (tabla2)

La hipertensión pulmonar es una enfermedad infrecuente ya que es poco reconocida y diagnosticada. Las estimaciones actuales sugieren una prevalencia menor al 1% de la población mundial.(2) En los países económicamente desarrollados, esta enfermedad es más frecuente en personas mayores de 65 años, debido a la coexistencia de enfermedades cardiacas y pulmonares(12). La principal causa de HP a nivel mundial es secundaria a cardiopatía izquierda seguida de la enfermedad pulmonar, especialmente la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)(2).

Existe información limitada disponible sobre las características de estos pacientes fuera del Norte de América y Europa. De los reportes latinoamericanos, el subtipo con más frecuencia entre los pacientes con HAP fue HAPI, destacando la esquistosomiasis el principal subtipo en el registro brasileño(13). A diferencia de las cohortes europeas y americanas la mayoría de los pacientes diagnosticados eran jóvenes en edad laboral.

Desde el 2004 en el norte de México se inició el registro RENEHAP donde actualmente se incluyen pacientes con HP del grupo 1 y 4. En el último reporte de esta cohorte destaca que al tiempo de inclusión la mayoría son mujeres jóvenes (42 ± 17 años) con una capacidad funcional según la OMS de I y II. La principal etiología de HP es la HAPI seguida de HAP asociada a cardiopatías congénitas y hasta el 88% de los pacientes eran tratados con terapias dirigidas(14).

La evidencia sugiere que la coexistencia de HP con otras enfermedades comunes se asocia invariablemente con el empeoramiento de los síntomas clínicos y el aumento de mortalidad. Por otro lado, el aumento en la sobrevivencia de las poblaciones en todo el mundo provoca un cambio marcado en la distribución y los fenotipos de los pacientes que presentan esta enfermedad(2,12).

1.2 Fisiopatología

La circulación menor es un sistema de baja presión y alto flujo responsable de transportar sangre desoxigenada desde el corazón a los pulmones y devolver la sangre oxigenada a la circulación sistémica. Debido a una baja impedancia al flujo sanguíneo y a la alta distensibilidad de las arteriolas precapilares pulmonares este circuito permanece como un sistema de baja presión a pesar de la presencia de un alto flujo sanguíneo.

La circulación pulmonar inicia con dos arterias pulmonares principales, las cuales se ramifican aproximadamente 15 veces hasta llegar al nivel precapilar. Estas arterias se encuentran constituidas por tres capas; adventicia, media e íntima. La capa adventicia externa está compuesta principalmente por fibroblastos, la capa media por células del músculo liso y la capa íntima contiene células endoteliales encargadas de optimizar el intercambio de gases y de regular el tono vascular pulmonar a través de las vías del óxido nítrico, prostaciclina, edotelina-1 y serotonina.

En la HP debido a múltiples factores genéticos, ambientales y del huésped, se genera una modificación progresiva de las capas que componen la vasculatura pulmonar. Dentro de los cambios más estudiados se encuentran: hipertrofia de las células del músculo liso vascular, engrosamiento de la íntima fibromuscular y la trombosis in situ. Paulatinamente estos cambios contribuyen a la remodelación vascular pulmonar, caracterizada por la transición de las células endoteliales a un fenotipo proliferativo aberrante y resistente a apoptosis o a un fenotipo proinflamatorio que libera cantidades excesivas de citocinas y factores de crecimiento(15,16).

La remodelación vascular pulmonar se acompaña de una disminución del radio de la vasculatura pulmonar y rigidez de las paredes de esta. Todo lo anterior favorece a la presencia de un flujo sanguíneo turbulento, incremento sostenido de resistencias vasculares pulmonares (RVP) y mayor probabilidad de trombosis.

local (17). El incremento en RVP y en la arteria pulmonar (AP) se transmiten al ventrículo derecho (VD), produciendo cambios adaptativos o desadaptativos, incrementando la poscarga del VD y eventualmente generando falla cardiaca derecha(17,18).

Los mecanismos que conducen a una remodelación del ventrículo derecho adaptativo o desadaptativo siguen siendo poco conocidos, pero se cree que puede ser debido a una angiogénesis alterada, una alteración en la glucólisis, alteración de oxidación de ácidos grasos y una alteración de la bioenergética mitocondrial(19).

1.3 Diagnóstico

Es frecuente una considerable demora en reconocer a los pacientes que padecen esta enfermedad, ya que los signos y síntomas de la HP son inespecíficos y dependientes de la etiología. Debido a su naturaleza inespecífica se requiere un alto nivel de sospecha clínica para el diagnóstico oportuno.

Se estima que en >20% de los sujetos con HP presentan una demora de aproximadamente 2 años desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico, siendo más propensos a esta demora los sujetos jóvenes (<36 años) con enfermedades pulmonares asociadas (20). En la cohorte mexicana (REMEHIP) se reportó que la mediana de tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico con cateterismo cardiaco derecho (CCD) fue de 16 (6-36) meses (14).

El abordaje diagnóstico de la HP se centra en dos objetivos principales, el primero es realizar una identificación temprana de los sujetos con HP y garantizar su oportuna derivación a centros de referencia. El segundo objetivo es la correcta identificación de las enfermedades de base y comorbilidades para asegurar una clasificación, evaluación del riesgo y tratamiento adecuado(2).

Los síntomas de la HP están relacionados principalmente con la disfunción del VD. El síntoma más temprano de esta enfermedad es la disnea de esfuerzo la cual es progresivamente menor(2). Los síntomas son inespecíficos e incluyen principalmente fatiga, tos, palpitaciones, síncope, hemoptisis y debilidad. Debido a que frecuentemente la HP se asocia a otra enfermedad de base, los pacientes pueden tener signos y síntomas del trastorno primario como síntomas de insuficiencia cardiaca o fenómeno de Raynaud en pacientes con enfermedades del tejido conectivo(21).

Los signos clínicos en el examen físico pueden incluir distensión venosa yugular, hepatomegalia, presencia de reflejo hepatoyugular, extremidades moteadas, cianosis, pulsos periféricos disminuidos, edema y ascitis. Es frecuente detectar sonidos anormales durante en la auscultación cardiaca como puede ser un componente de válvula pulmonar acentuado del segundo ruido cardiaco, soplo sistólico o diastólico en válvula tricuspídea o pulmonar respectivamente.

Se requiere un alto nivel de sospecha clínica para el diagnóstico de la HP debido a la falta de especificidad de los signos y síntomas. Dentro del abordaje complementario para diagnóstico y clasificación se realizan numerosos procedimientos invasivos y no invasivos como son electrocardiograma, pruebas de función pulmonar, radiografía de tórax, ecocardiograma, tomografía de tórax, caminata de 6 minutos, pruebas serológicas y cateterismo cardiaco derecho (tabla 3).

El cateterismo cardiaco derecho es el estándar de oro para diagnosticar y clasificar la HP. Este estudio se realiza en centros con experiencia en el diagnóstico y manejo de esta enfermedad, bajo protocolos establecidos. Es un estudio relativamente seguro, con una frecuencia de mortalidad asociada al procedimiento menor del 0.05% y efectos adversos graves del 1.1%. Es vital una preparación adecuada de los pacientes previo al procedimiento, con un control óptimo de las condiciones médicas existentes.

El tiempo descrito desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico de la HP continúa siendo mayor de 2 años y la mayoría de los pacientes presentan una enfermedad avanzada. Para facilitar un diagnóstico más temprano las directrices de la Sociedad Europea de Cardiología- Sociedad Respiratoria Europea (ESC-ERS) de 2015 propusieron un enfoque multifacético el cual incluye:

1. Detección de grupos asintomáticos de alto riesgo, como son pacientes con esclerodermia, portadores de mutaciones BMPR2, familiares de primer grado de pacientes con HP hereditaria y pacientes en protocolo de trasplante hepático.
2. Detección precoz en pacientes sintomáticos en grupo de riesgo; pacientes con enfermedades de tejido conectivo, infección por VIH, condiciones que generen hipertensión portal.
3. Clínicas de seguimiento para detección temprana en paciente con enfermedad pulmonar.

1.4 Estratificación del riesgo

En múltiples estudios se ha destacado la importancia de la evaluación del riesgo y estratificación de los pacientes, al inicio y durante el seguimiento(22,23). En las directrices ESC/ERS del 2022 se propone clasificar a los pacientes al seguimiento en 4 grupos de riesgo bajo, intermedio bajo, intermedio alto y alto utilizando un enfoque multiparamétrico con variables clínicas, funcionales y hemodinámicas.

Estas puntuaciones de riesgo; ESC-ERS, REVEAL (Registry to Evaluate Early and Long Term PAH Disease Management), versión simplificada REVEAL Lite 2, French Noninvasive Criteria, entre otras, se han utilizado con éxito para evaluar la supervivencia de los pacientes con hipertensión pulmonar(24–26). La utilidad de esta estratificación y clasificación de riesgo es para orientar una terapia médica basada en el riesgo y centrada en los objetivos de cada paciente, donde lograr y/ o mantener un estado de bajo riesgo es favorable y recomendado.

Para la estratificación del riesgo en el momento del diagnóstico se recomienda el uso del modelo de tres estratos (alto, intermedio y bajo) considerado tantas variables como sea posible. Mientras que en las evaluaciones de seguimiento, se recomienda el modelo de cuatro estratos, como una herramienta básica de estratificación del riesgo, considerando variables adicionales según sea necesario, especialmente las imágenes del corazón derecho y la hemodinamia(2).

1.5 Tratamiento

El manejo de pacientes con HAP requiere de un tratamiento integral y atención multidisciplinaria. La terapia farmacológica dirigida debe ir acompañada de medidas generales como es la actividad física y la rehabilitación supervisada. Actualmente no existen datos disponibles sobre la eficacia de los fármacos aprobados para la HAP en pacientes con PmAP<25mmHg y RVP <3UW.

El inicio temprano del tratamiento médico en los pacientes con HAP, tiene un impacto en la esperanza de vida(27). La administración oportuna de la terapia dirigida produce una remodelación invertida del VD, incremento de la fracción de acortamiento del VD y disminución de las RVP en al menos un 40-50%. La

terapia vasodilatadora pulmonar dirigida se encuentra predominantemente estudiada en pacientes con HP del grupo 1 y 4.

Un componente adyuvante en el tratamiento farmacológico incluye; diurético para obtener una euvolemia y oxígeno suplementario recomendado cuando la PaO₂ es constantemente inferior a 60mmHg. La terapia vasodilatadora pulmonar se enfoca predominantemente en 3 vías: estimular la vía biológica del óxido nítrico / guanosin monofosfato cíclico, agonistas de receptor de prostaglandinas y antagonistas de la vía de endotelina (TABLA 5). La mayoría de los pacientes con HAP se tratan desde el inicio con doble terapia, la cual consta de dos agentes orales, con un aumento paulatino de la dosis cuando sea apropiado o una terapia de combinación secuencial (28,29).

La monoterapia también es posible, esta se encuentra más recomendada en pacientes con una respuesta positiva a la prueba de vasorreactividad, respuesta hemodinámica favorable sostenida, edad avanzada (>75 años), con factores de riesgo importantes para el lado izquierdo del corazón, aquellos con sospecha de enfermedad venooclusiva pulmonar, pacientes con enfermedad leve (clase funcional I de la NYHA y resistencia vascular pulmonar 3-4UW y con función del VD normal por imagen) y pacientes en quienes la terapia de combinación se asocia con efectos secundarios inaceptables.(30)

Cuando la terapia médica no tiene éxito en reducir las escalas de riesgo a un nivel bajo o intermedio es apropiado derivar al paciente a una evaluación integral para trasplante de pulmón. La septostomía auricular se considera una opción en etapa terminal o aquellos pacientes enlistados para trasplante de pulmón.

1.6 Seguimiento y ecocardiografía

Es fundamental llevar a cabo un seguimiento adecuado en el manejo de los pacientes con HAP, ya que esto permite evaluar el curso de la de la enfermedad y el efecto del tratamiento. La revisión clínica es una parte clave de este proceso, ya que permite determinar la gravedad de la enfermedad y detectar cualquier cambio en la estabilidad o deterioro de síntomas. En caso de que el paciente experimente un empeoramiento de los síntomas, se recomienda una reevaluación tanto invasiva como no invasiva para determinar el tratamiento apropiado.

Por otro lado, si el paciente muestra una mejoría o estabilidad de los síntomas, se sugiere realizar un seguimiento semestral o anual que incluya un análisis clínico, laboratorial, de imagen cardíaca y test de ejercicio para evaluar la efectividad del tratamiento y hacer ajustes farmacológicos si fuera necesario. El seguimiento adecuado es crucial en el manejo de los pacientes con HP y puede mejorar significativamente la calidad de vida y de supervivencia de los pacientes.

Debido al riesgo y al alto costo de realizar un CCD, esta prueba es cada vez menos atractiva para ser realizada en el seguimiento de los 6 meses. En su lugar se busca realizar pruebas menos invasivas que documenten la hemodinamia y función cardíaca. El estándar de referencia para la evaluación del VD es la resonancia magnética cardíaca, aunque resalta que la alta especificidad y sensibilidad de esta prueba se ven superadas por el costo y la disponibilidad limitada(31).

La ecocardiografía es una herramienta clínica no invasiva y ampliamente accesible que puede ser realizada en la cama del paciente. De acuerdo con los lineamientos de la ESC del 2022 una vez que se diagnostica la HP, se recomienda realizar este estudio cada 6 a 12 meses o ante la presencia de empeoramiento clínico o al realizar cambio del tratamiento. Este estudio debe ser realizado por un médico certificado en ecocardiografía, el cual usualmente es un médico cardiólogo con alta especialidad en ecocardiografía.

Con los nuevos softwares y hardwares en 2D y 3D es posible documentar tanto las alteraciones anatómicas como hemodinámicas del corazón derecho y la circulación pulmonar(32). Se han sugerido varios parámetros para la evaluación ecocardiográfica del VD, sin embargo, el parámetro más simple y utilizado es la evaluación visual(33). Su fiabilidad y cuantificación se ha evaluado en estudios anteriores en los cuales esta variable por sí sola no es suficiente para cuantificar la función del VD(34).

Varios estudios han demostrado en pacientes con HP una fuerte asociación entre parámetros ecocardiográficos y resultados clínicos. Las variables más estudiadas son: cambio de área fraccional (FAC), TAPSE, imagen Doppler tisular de la pared lateral libre basal del VD (S'), tensión longitudinal de la pared lateral libre del VD (RV-GLS), índice de rendimiento miocárdico del VD (RIMP), índices isovolumétricos del VD, dilatación de cavidades derechas, dilatación de vena cava inferior, presencia de derrame pericárdico, agravamiento de regurgitación tricúspidea, relación TAPSE/SPAP y los índices de excentricidad del VI en sístole y diástole(4,35,36).

Todas estas variables son fisiológicamente independientes y su combinación ayuda a evaluar la eficacia del tratamiento, así como proporcionar información pronóstica(36,37). Aunque los últimos lineamientos de HAP continúan abogando por el uso de variables clínicas y hemodinámicas para calcular el riesgo global e impulsar la estrategia de tratamiento, es importante considerar que las variables no invasivas como es el uso de ecocardiografía y ultrasonido cardiaco juegan un papel importante en la evaluación del VD en la práctica clínica(38).

1.8 TAPSE e HP

El ventrículo derecho a diferencia del izquierdo tiene una geometría compleja lo cual hace que sus mediciones sean más confusas(33). El ventrículo izquierdo se acorta en forma simétrica en los planos transversal y longitudinal y el ventrículo derecho hace una contracción predominantemente longitudinal. Como resultado el TAPSE se correlaciona estrechamente con la fracción de eyección del VD y debido a que este no requiere suposiciones geométricas la hace una de las variables más altamente reproducibles y prácticas de medir.

En un estudio realizado por Mazurek et al con 70 pacientes con HAP, se encontró que un TAPSE >20mm medido durante el seguimiento tiene una alta capacidad predictiva de supervivencia (HR: 0,21; IC 95% 0.08-0.06) en un periodo de tres años (5). Asimismo, se observó una correlación significativa entre TAPSE y la FAC con el valor de fracción de eyección del VD evaluado con exámenes de resonancia magnética y radioisótopos(39). Dentro de las variables ecocardiográficas asociadas a falla cardiaca derecha, el TAPSE es una de las últimas variables ecocardiográficas en modificarse durante la progresión de la enfermedad(40).

Para medir el TAPSE, se recomienda realizar una ecocardiografía unidimensional (modo M) en proyección apical 4 cámaras, se considera un valor de TAPSE anormal cuando este es menor a 17mm(21,41). Por otro lado, en un estudio prospectivo con 63 pacientes con HP realizado por Forfia et al se demostró que un TAPSE < 18 mm es un factor de riesgo independiente para mortalidad en esta población(42). Esta medición con un punto de cohorte variable (<16 o <20mm), posee la capacidad de predecir probabilidad de supervivencia en pacientes que padecen HAP.

La medición de TAPSE presenta diversas ventajas, siendo la principal el hecho de que no requiere un equipo sofisticado para su realización. Además, la medición se lleva a cabo tras un breve análisis de la imagen

obtenida, puede efectuarse en pacientes en otro ritmo diferente al sinusal y no depende de una imagen de alta calidad para obtener una medida precisa. Sin embargo, su principal limitante radica en que solo refleja el movimiento de los segmentos basales del VD, por lo que existe una tendencia a sobreestimar la función del VD(43).

1.9 Ultrasonido cardiaco

En las últimas décadas, con el fin de mejorar la precisión diagnóstica, se ha promovido el uso de ecografía realizada junto a la cama del paciente. Este examen se llama ultrasonografía en el punto de atención (POCUS) y si se enfoca solo en el corazón se llama ultrasonografía cardiaca enfocada (FoCUS). El uso de POCUS permite obtener imágenes rápidas que respaldan los hallazgos clínicos, mejorando la precisión diagnóstica y reduciendo así los errores médicos (44,45).

Actualmente la calidad y portabilidad de los ultrasonidos ha cambiado drásticamente. Los ultrasonidos de bolsillo caben en el bolso de los uniformes médicos, tienen un precio accesible y se pueden operar más fácil que un teléfono inteligente(46,47). Estos dispositivos usualmente están equipados solo con modalidades 2D y Doppler color. Sus características técnicas y de imagen suelen ser suficientes para la evaluación cualitativa de: función ventricular izquierda y derecha, derrame pericárdico y/o pleural, tamaño y cambios respiratorios de vena cava inferior y grado de calcificación y movimiento valvular(11).

Debido a que los dispositivos de bolsillo no pueden mostrar ciclicidad de las fases cardiacas por no contar con electrocardiograma, el tiempo de las mediciones se realiza únicamente mediante evaluación visual, lo cual puede dar opción a la presencia de mediciones inexactas. Existen publicaciones que demuestran buena viabilidad y confiabilidad entre el ecocardiograma de alta gama y el ultrasonido de bolsillo para las mediciones del corazón izquierdo sin embargo existe mucha variabilidad para corazón derecho (46,48,49).

En las recomendaciones de la Asociación Europea de Ecocardiografía se establece que el examen de ultrasonido cardiaco puede servir como una herramienta para el cribado inicial y como complemento del examen físico(11). De este modo clasificar a los pacientes que necesitan un examen ecocardiográfico completo ya que este examen de ninguna forma sustituye al ecocardiograma de alta gama. El uso de este dispositivo en forma rutinaria tanto en el área de urgencias como en la consulta de cardiología ha

demostrado éxito en mejora de la reorganización del flujo de trabajo y en diagnóstico de los pacientes hospitalizados(8,48,50).

Tanto el POCUS como el FoCUS son dos tipos de exámenes ultrasonográficos que pueden ser realizados por operadores no necesariamente capacitados en ecocardiografía integral, pero si debidamente entrenados en el ultrasonido enfocado. El entrenamiento sobre el uso de esta herramienta diagnóstica incluye competencias en adquisición e interpretación de imágenes y educación específica en ultrasonidos portátiles(7,11).

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existirá relación entre un TAPSE bajo medido por ultrasonido cardiaco portátil (FoCUS) y la proporción de eventos de progresión de la enfermedad y mortalidad en pacientes con HP del grupo 1 y 4?

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A pesar de que la Hipertensión pulmonar es una enfermedad crónica y progresiva, existen escasas variables ecocardiográficas que permitan predecir el pronóstico y la progresión de la enfermedad. Este vacío en el conocimiento es aún más evidente al considerar que dichas variables podrían ser evaluadas mediante un ultrasonido portátil y por médicos no cardiólogos entrenados en ultrasonografía del paciente crítico.

La identificación temprana de estas variables ecocardiográficas pronósticas adicionales, en combinación con la exploración física, estudios de laboratorio, caminata de 6 minutos y capacidad funcional, podría mejorar la estratificación de los pacientes y, por lo tanto, optimizar su tratamiento y mejorar su pronóstico. En este contexto, el problema que se plantea es la falta de variables ultrasonográficas pronósticas para la Hipertensión pulmonar, lo que resalta la necesidad de investigar y identificar nuevas variables ultrasonográficas medidas en tiempo real a la exploración física y que permitan mejorar el manejo y tratamiento de los pacientes afectados.

JUSTIFICACIÓN

Existe evidencia que una medición de TAPSE <16mm, medido mediante ecocardiografía estándar por un médico experto en ecocardiografía, predice la supervivencia en pacientes con HP. Sin embargo, los altos costos del equipo necesarios para llevar a cabo el estudio de ecocardiograma estándar y las citas

prolongadas para realizar dicho estudio pueden retrasar el diagnóstico y tratamiento de progresión de la enfermedad cardiovascular. Por consiguiente, resulta crucial documentar, mediante la técnica de FoCUS, la utilidad de una herramienta médica accesible que se puede utilizar durante la consulta de cardioneumología, para el seguimiento de los pacientes con HP.

HIPÓTESIS

Los pacientes con valores bajos de TAPSE, medidos mediante FoCUS con ultrasonido portátil, presentarán una proporción más alta de progresión de enfermedad en comparación con aquellos pacientes con valores normales de TAPSE.

OBJETIVOS

- Objetivo primario

Estimar el riesgo de eventos de morbilidad, entre los pacientes con HP que tienen un TAPSE bajo y los de TAPSE normal.

- Objetivos secundarios

- a) Estimar la prevalencia de disfunción cardíaca derecha en pacientes ambulatorios con hipertensión pulmonar en el INCMNSZ.
- b) Determinar la asociación entre TAPSE bajo y los metros caminados en la prueba de caminata de 6 minutos.
- c) Evidenciar que la presencia de derrame pericárdico, una área de la aurícula derecha >34 ml y la presencia de desviación septal medidas por ultrasonido cardíaco portátil están asociadas a mayores eventos de progresión de enfermedad.
- d) Evaluar la concordancia de los hallazgos obtenidos mediante FoCUS y el ecocardiograma estándar en la detección de variables ecocardiográficas asociadas a falla cardíaca derecha.

- e) Investigar la concordancia entre observadores y a lo largo del tiempo en la interpretación de los resultados obtenidos mediante FoCUS y el ecocardiograma estandar, para determinar la consistencia de las mediciones y la reproducibilidad de los hallazgos.
- f) Evidenciar correlacion entre los niveles de BNP y caminata de 6M de seguimiento con los cambios de la función cardiaca medidas por ultrasonido cardiaco portátil en la consulta de seguimiento.
- g) Generar recomendaciones sobre el uso de ultrasonido cardiaco portátil en pacientes con HAP durante la consulta de seguimiento.

METODOLOGÍA

- TIPO DE DISEÑO DE ESTUDIO:
Estudio de cohorte, prolectivo, observacional
- POBLACIÓN DE ESTUDIO:
Pacientes ambulatorios con diagnóstico de Hipertensión Pulmonar del Grupo 1 y 4
- DESCRIPCIÓN DE LA INTERVENCIÓN
-Se dio seguimiento a todos los pacientes con diagnóstico de Hipertensión Pulmonar del grupo 1 y 4 de la consulta de cardioneumología, que cumplían con los criterios de inclusión y no contaran con ninguno de exclusión. Se realizaron 3 revisiones de seguimiento con un intervalo de 3 meses entre ellas. La n calculada fue de 62 sujetos.
- En cada visita un médico entrenado en Hipertensión Pulmonar realizó la exploración física dirigida en busca de datos clínicos de falla cardiaca derecha y progresión de enfermedad; así como la revisión de los estudios de laboratorio, gabinete y últimas notas de seguimiento en el expediente electrónico; el ultrasonido cardiaco enfocado fue realizado por un médico cardioneumólogo entrenado en ultrasonido cardiaco y por un médico ecocardiografista experto; la ecocardiografía dirigida fue realizada por ecocardiografista experto y la caminata de 6 minutos fue realizada por un médico general entrenado. Todos los médicos participantes estaban segados a los resultados obtenidos en cada una de las pruebas descritas.

- Para poder estimar el objetivo primario de este estudio se utilizó como definición operacional de **"Progresión de enfermedad"** la ocurrencia cualquiera de los siguientes eventos durante el seguimiento: Disminución del número de metros caminados durante la prueba de caminata de 6 minutos, empeoramiento de falla cardíaca derecha, necesidad de terapia adicional, necesidad de terapia intravenosa o prostanoides subcutáneo, trasplante pulmonar, septostomía o muerte.

- a. **Disminución del número de metros caminados durante la prueba de caminata de 6 minutos:** Disminución de la distancia caminada en la prueba de caminata de 6 minutos de al menos 15% respecto de la distancia caminada antes de iniciarse la terapia específica para la hipertensión pulmonar que deberá ser confirmada por una nueva prueba realizada con dos semanas de diferencia respecto al estudio inicial donde se detectó el deterioro.
- b. **Empeoramiento de los síntomas de falla cardíaca derecha:** Presencia de deterioro en al menos uno de los siguientes parámetros: A. Cambio en la clase funcional de la OMS a una clase más alta respecto a la reportada en su visita previa o que no haya cambios en la clase funcional en los casos de los pacientes que reportaron clase funcional IV. B. Presencia de dos o más de los siguientes signos de falla cardíaca: disnea, ortopnea, disnea paroxística nocturna, ingurgitación yugular de cualquier grado, estertores en la exploración pulmonar, edema agudo de pulmón, edema en extremidades inferiores, tos nocturna, hepatomegalia, derrame pleural o taquicardia que no se puedan atribuir a causas otras que la falla cardíaca derecha asociada a la HP y que no respondan a tratamiento por vía oral.
- c. **Necesidad de hospitalizaciones:** Requerimiento de internamiento hospitalario por la necesidad de administración de diuréticos intravenosos por una falta de respuesta a los diuréticos orales.
- d. **Necesidad de terapia adicional:** Indicación o inicio de adición de fármacos (independientemente del número y dosis) a la terapia específica ya establecida (sin importar el esquema que se esté prescribiendo previamente).
- e. **Inicio de terapia intravenosa o prostanoides inhalado:** Indicación o inicio de alguna de los siguientes fármacos en administración intravenosa o inhalada: epoprostenol, iloprost, treprostinil o beraprost.
- f. **Septostomía:** Realización de una comunicación interauricular por método quirúrgico o con balón a través de cateterismo cardíaco.

Muerte: Fallecimiento del paciente, de acuerdo a los criterios establecidos en la NOM 040 en materia de información en salud y que solo sea atribuible a complicaciones de la hipertensión pulmonar.

Ultrasonido y ecocardiografía cardiaca

-Se utilizó el ultrasonido portátil Butterfly iQ+™ Version 2.23 para iOS conectado a tableta electrónica iPad Pro V 16.3.1. Todos los estudios fueron almacenados en la nube de la plataforma de Butterfly.

-La ecocardiografía cardiaca transtoracica se realizó con dos equipos: General Electric Vivid E9 BT11 y un Vivid E9 XD Clear con transductor sectorial de 2.5 MHz. Todos los estudios se almacenaron en una estación de trabajo de General Electric, las imágenes fueron procesadas en el programa Echopac de General Electric Version 113 Revisión 1.2.

-Las imágenes y mediciones con el ecocardiograma y ultrasonido portátil fueron realizadas por un médico cardiólogo con entrenamiento específico en ecocardiografía para pacientes con HP. Un médico no cardiólogo entrenado en ultrasonido del paciente crítico solo realizó mediciones y toma de imágenes con el ultrasonido portátil en un tiempo máximo de 10 – 15 minutos.

-Las variables medidas y recolectadas en cada estudio de imagen fueron dirigidas a la anatomía y funcionalidad del ventrículo derecho:

Con el paciente en decubito lateral izquierdo y la región paraesternal izquierda descubierta se realizaron las siguientes mediciones:

Cualitativas

1. Presencia de derrame pericárdico (para esternal eje largo, eje corto y apical 4 cámaras)
2. Función disminuida del ventrículo derecho (apical 4 cámaras)

3. Relación VD/VI anormal (apical 4 cámaras)
4. Arteria pulmonar dilarada (paraesternal eje corto basal del VD)
5. Ventrículo derecho dilatado (apical 4 cámaras)
6. Desviación septal (apical 4 cámaras)
7. Septum plano (para esternal ejer corto)
8. Aurícula derecha dilatada (apical 4 cámaras)

Cuantitativas

1. TAPSE (apical 4 cámaras , Modo M, cursor en la región lateral de la válvula tricuspídea). Ambos operadores obtuvieron el promedio de TAPSE posterior a realizar tres mediciones.
2. Área de aurícula derecha (apical 4 cámaras, medición en diástole), indexada sobre superficie corporal.
3. Relación VD/VI (apical 4 cámaras, medición en diástole y basal).
4. Índice de excentricidad sistólica y diastólica (para esternal eje corto) se calcula el radio en eje menor paralelo al septum interventricular (D1) y posteriormente eje perpendicular al mismo (D2) al final de la sístole (D1/D2)
5. Diámetro del tracto proximal, distal y tronco de la arteria pulmonar (paraesternal eje corto basal del VD)
6. Diámetro basal y medio del VD (apical 4 cámaras mediciones en diástole)
7. Diámetro basal del VI (apical 4 cámaras)

Caminata de 6 minutos:

Se realizó la prueba de acuerdo a los lineamientos de la Sociedad Americana de Tórax, en un corredor especial ya marcado y utilizado en forma rutinaria para esta prueba. La prueba fue realizada por un médico entrenado. Se calculó la predicción de los metros caminados de acuerdo a sexo y edad mediante la fórmula de Enright P, et al.(51)

Todas las variables recolectadas fueron realizadas en papel físico y electrónico (figura 3). La descripción detallada de cada variable se puede observar en la (tabla 2)

SELECCIÓN DE PACIENTES

○ *Criterios de inclusión*

- Cateterismo cardiaco derecho que cumpla con los criterios hemodinámicos de HAP (Presión media de la arteria pulmonar (PmAP) > 20mmHg, presión de enclavamiento arteria pulmonar (PCWP) < 15mmHg y resistencias vasculares pulmonares (RVP) < 2WU) en ausencia de otras causas conocidas de HP.
- Presencia de ecocardiograma transtorácico basal así como un ecocardiograma de seguimiento.
- Presencia de caminata de 6m basal así como de seguimiento

○ *Criterios de exclusión*

- Todos los pacientes con enfermedad de corazón izquierdo asociada a HP (PAPm >25mmHg y PCWP >15 mmHg).
- Todos los pacientes con enfermedad pulmonar asociada a HP (determinada por espirometría o estudio de imagen).
- Todos los pacientes con enfermedad cardiaca congénita que tuvieron una pobre reparación quirúrgica.
- Pacientes que cumplan con contraindicación por las guías americanas de tórax para poder realizar la prueba de caminata de 6m.

○ *Criterios de eliminación*

- Pacientes que no acudan a consulta seguimiento y no contesten la llamada telefónica de seguimiento.
- Pacientes que no deseen continuar con las visitas de seguimiento.

CÁLCULO DE TAMAÑO DE MUESTRA Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En el estudio de Mazurek J, et al (Pulmonary Circulation 2017; 7(2):361-371)²⁸ se evaluó el deterioro clínico en pacientes con HAP con una variable ecocardiográfica, TAPSE alto (>2 cm) y bajo (<2cm). El grupo de TAPSE bajo se reportó una mortalidad del 44% vs 21% en el grupo de TAPSE alto. Con base en este estudio se calculó la N total: 62 pacientes.

- Alfa de 0.05
- Poder de 80%
- n= 62 sujetos.

$$n = \frac{\left[z_{1-\alpha/2} \sqrt{2p(1-p)} + z_{1-\beta} \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right]^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

El análisis estadístico se realizó con el programa IBM SPSS Statistics version 25. Las características de los participantes al inicio se resumieron mediante estadística descriptiva estandar. Se evaluó la normalidad de la distribución de las variables cuantitativas a través del índice de asimetría, curtosis y prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las variables numéricas se expresaron como media y desviación estandar o como mediana y rangos intercuartilares, dependiendo de su distribución. Las variables nominales se expresaron en número y porcentaje. Para la estadística inferencial, se utilizaron pruebas de t student o U de Mann Whitney para las variables cuantitativas, y prueba de chi cuadrada o exacta de Fischer para las variables nominales.

La reproducibilidad de las medidas ecocardiográficas realizadas en este estudio se evaluó utilizando el coeficiente de variación (CV) y el índice Kappa (k) entre los dos lectores. En el análisis se utilizó el promedio de TAPSE de las tres mediciones de cada lector. TAPSE se comparó con el nivel basal de BNP en suero y con medidas adicionales de la función ventricular por ultrasonografía. Las comparaciones entre diferentes dispositivos, variables clínicas y de ejercicio se realizaron utilizando el coeficiente de correlación de Pearson.

Se realizó un análisis de regresión logística univariado y multivariado para identificar los factores predictores de desarrollo de progresión de la enfermedad. Las variables con $p > 0.2$ en el análisis univariado se incluyeron en el modelo. Los resultados se resumieron en OR y sus respectivos intervalos de confianza del 95%. Se utilizó el área bajo la curva ROC para evaluar la capacidad del modelo para discriminar entre los pacientes que tendrán progresión de la enfermedad. También se calcularon la sensibilidad, especificidad, valores predictivos y razones de verosimilitud. En todos los casos se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,5$.

ASPECTOS ÉTICOS

- El comité de ética del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán aprobó este protocolo con el número de referencia **3492**.
- El protocolo se registró en Clinical Trials con el número **NCT05343091**.
- Durante el estudio, se mantuvo estricta confidencialidad en los datos obtenidos. Todas las hojas de recolección de datos se encuentran resguardadas bajo llave en un estante en la oficina administrativa del Departamento de Medicina Crítica y Cardioneumología.
- Este protocolo se diseñó siguiendo las directrices STROBE para el reporte de estudios de cohorte observacionales.

RESULTADOS

Características clínicas de los pacientes y su seguimiento

Se incluyó a 64 sujetos de los cuales 54 completaron el seguimiento (**Figura 1**). Más del 80% (n= 52) eran mujeres, con una media de edad de 51.3 años (DE \pm 12.7) y una mediana de índice de masa corporal de 26.1 kg/m² (RIC 17-47). La media de la PMAP al diagnóstico fue de 40.9 mmHg (DE \pm 14.4) y de RVP 7.2 UW (DE \pm 4.3). De ellos, 46 (71.9%) tenían el diagnóstico de Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP), mientras que 18 (28.1%) presentaron Hipertensión pulmonar del grupo IV. (**Tabla 7**)

En el grupo de pacientes con HAP, se observó que el 45% padecían de enfermedades del tejido conectivo, el 12% padecían enfermedades hepáticas, el 7.8% era de origen idiopático, y menos del 5% se asociaba a enfermedades cardíacas congénitas e infección por VIH. Las enfermedades reumatológicas más frecuentes asociadas a la HP fueron lupus eritematoso generalizado (n=13) y esclerosis sistémica limitada (n=10). Además, el veinte por ciento (n=13) de los sujetos padecían de hipertensión arterial sistémica y un 16% (n=10) diabetes mellitus (**Tabla 7**)

Durante la visita basal, el 26% (n= 17) de los sujetos presentaron una clase funcional III y IV según la OMS, la cual se mantuvo estable en el resto de las visitas. En la primera visita, más de la mitad de la cohorte (n= 40) presentó más de 2 signos de falla cardíaca, lo cual se redujo al 32% (n=21) en la última visita de seguimiento. La media de metros caminados en la primera visita fue de 312m, lo cual corresponde al 60% de los metros caminados esperados ajustados a talla, peso y edad. Los metros caminados durante las caminatas de 6 minutos no mostraron diferencia entre las visitas de seguimiento.

Más de la mitad de la cohorte estaba en tratamiento farmacológico para la HP, siendo el sildenafil la principal droga utilizada, seguida por macitentan. Un total de 4 sujetos (6.3%) estaban en doble terapia farmacológica inicialmente, aumentando a 7 sujetos (13%) al final del seguimiento. Durante todo el estudio, las escalas de riesgo calculado no presentaron cambios significativos, con una mediana de riesgo intermedio bajo por ESC/ERS (1.71), REVEAL 1 riesgo intermedio (5.91) y un promedio de 1 punto alcanzado en las metas establecida por la escala francesa no invasiva.

La mediana de seguimiento fue de 29.50 semanas (RIC 26 - 34.2). Durante este periodo, 6 pacientes fallecieron (3.8%), de los cuales 5 murieron por progresión de falla cardíaca derecha y 1 por choque hemorrágico. Un paciente retiró su consentimiento de continuar en el protocolo y 3 pacientes perdieron

seguimiento físico en la consulta. Se realizó un seguimiento telefónico a los sujetos faltantes a la consulta de seguimiento, quienes estaban vivos al término del seguimiento.

Concordancia y confiabilidad entre operadores con ultrasonido portátil y ecocardiografía.

Durante la primera visita se evaluó la concordancia de las mediciones con el ultrasonido portátil, entre dos evaluadores: uno era cardiólogo experimentado y el segundo un no cardiólogo entrenado en ultrasonido. Además, se evaluó la concordancia entre un ecocardiograma formal y el ultrasonido portátil, ambos medidos por un médico cardiólogo experto en ecocardiografía. En cuanto a las mediciones cuantitativas, se observó que las variables con los mejores coeficientes de correlación intraclase entre los dos operadores con el ultrasonido portátil fueron: TAPSE (ICC 0.77), diámetro basal del VD (ICC 0.78), diámetro medio del VD (ICC 0.85), relación VD/VI (ICC 0.83) y área de la aurícula derecha (ICC 0.91) (ver **Tabla 8**).

Cuando se comparó al médico cardiólogo experto con diferentes dispositivos, se observó que la correlación intraclase siguió siendo favorable para las variables antes mencionadas., aunque mejoró en TAPSE (ICC 0.87) y diámetro basal del VD (ICC 0.84) (ver **tabla 8**). Asimismo, al comparar el ICC intraclase entre las variables medidas por el médico no cardiólogo con ultrasonido portátil y el cardiólogo que utilizó el ecocardiograma formal, todas las variables cuantitativas obtuvieron una ICC superior a 0.7 (ver **tabla 9**).

Las variables cualitativas que mostraron mejor confiabilidad entre observadores al realizar las mediciones con ultrasonido portátil fueron; la presencia de derrame pericárdico ($k= 0.88$), relación VD/VI anormal ($k= 0.83$), ventrículo derecho dilatado ($k= 0.77$), presencia de desviación septal ($k =0.88$), aplanamiento del septum interventricular ($k=1$) e incremento de tamaño de aurícula derecha ($k=0.94$). En cuanto a la confiabilidad de la medición de TAPSE $<17\text{mm}$ con ultrasonido portátil, está fue intermedia ($k=0.66$) con una proporción de acuerdo de 0.90 (ver **Tabla 10**).

Características de las variables por USG al seguimiento.

Se realizó un análisis de varianza (ANOVA) unidireccional dentro de los sujetos para evaluar la evolución de las variables ultrasonográficas a lo largo del tiempo. Los resultados mostraron que la mayoría de las variables no presentaron diferencias significativas durante el seguimiento, excepto por el diámetro proximal de la arteria pulmonar y el diámetro medio del ventrículo derecho, los cuales presentaron

diferencias significativas ($F(1, 53) = 616.33, p < 0.01$, $\text{partial } \eta^2 = 0.24$ y $F(1, 53) = 15.24, p < 0.01$, $\text{partial } \eta^2 = 0.22$, respectivamente) (ver tabla 11).

Correlación de variables ultrasonográficas con progresión de enfermedad.

Al finalizar el seguimiento, se observó que 29 sujetos presentaron progresión de la enfermedad. De estos, 11 (17.2%) experimentaron una disminución en los metros caminados durante la prueba de C6M, 22 (31.4%) reportaron un empeoramiento de los síntomas de insuficiencia cardíaca derecha, 7 (11.1%) requirieron hospitalización, 15 (23.4%) necesitaron terapia adicional dirigida a la patología subyacente, 6 (9.4%) fallecieron, mientras que ninguno de los pacientes requirió septostomía, terapia intravenosa o prostanóide inhalado.

Las mediciones cualitativas presentaron una correlación moderada con progresión de la enfermedad, cuando se midieron mediante ecocardiografía formal por el médico cardiólogo experto. En la tabla 12 se enlistan las correlaciones entre TAPSE y el resto de las mediciones de función ventricular derecha con la progresión de la enfermedad. Se observó que $\text{TAPSE} < 17\text{mm}$ medida por ultrasonido portátil presentó una correlación moderada con progresión de enfermedad ($r=0.41, p=0.01$).

En la segunda visita, el TAPSE de seguimiento presentó una correlación moderada ($r= 0.55, p<0.01$) con el porcentaje del predicho de los metros caminados y el valor de BNP al seguimiento ($r=0.40, p<0.01$) (figura 2). Por otro lado, presentó una correlación moderada inversa con las escalas pronósticas de seguimiento ESC/ERS ($r=-0.55, p < 0.01$) y REVEAL Lite 2 ($r=-0.60, p<0.01$), mientras que con la escala francesa no invasiva presentó una correlación positiva ($r=0.41, p<0.01$).

En cuanto a las mediciones cualitativas, la presencia de derrame pericárdico ($r=0.44, p<0.01$), función disminuida del ventrículo derecho ($r=0.47, p<0.01$), y la presencia de desviación septal paradójica ($r=0.41, p<0.01$) al seguimiento fueron las variables que presentaron la mejor correlación con la progresión de la enfermedad, el resto de las variables se encuentran en tabla 13 y 14.

Valor pronóstico de TAPSE al seguimiento medido por ultrasonido portátil.

El riesgo no ajustado de progresión de enfermedad en pacientes con $\text{TAPSE} < 17\text{mm}$ al seguimiento medido por ultrasonido portátil fue alrededor de 2.1 veces mayor que los pacientes con $\text{TAPSE} > 17\text{mm}$ (HR 2.1, IC

95% 1.0 – 4.5, $p= 0.51$; ver tabla **15**), el cual no permaneció significativo al realizar la medición con el ecocardiograma formal. Mientras que los pacientes que presentan derrame pericárdico, desviación septal paradójica o septum plano al seguimiento tienen mayor probabilidad de progresión de enfermedad (HR 2.8, IC95% 1.2-6.2, $p=0.01$, HR 2.9, IC95% 1.3-6.7, $p= 0.01$ y HR 2.6, IC 2.6, IC95% 1.1-6.0, $p = 0.02$).

En el análisis bivariado de Cox, se ajustaron variables importantes como sexo, edad, subgrupo de HP, clase funcional basal, caminata de 6m basal y parámetros hemodinámicos al diagnóstico. Sin embargo, TAPSE<17mm al seguimiento no se mantuvo como un predictor significativo de la progresión de la enfermedad (HR: 1.9, IC 0.58-6.2, $p=0.28$), así como tampoco lo fue la presencia de derrame pericárdico (HR: 2.63, IC 0.95- 7.27, $p= 0.06$). Por otro lado, la presencia de desviación septal sí se mantuvo significativa (HR: 4.0, IC: 1.28-12.65, $p=0.01$), lo que sugiere que es un predictor importante de la progresión de la enfermedad.

En el modelo de supervivencia acumulada, se observó que la gráfica de los pacientes con TAPSE <17mm al seguimiento se situó por debajo de la de los pacientes con TAPSE >17mm durante la mayor parte del tiempo (ver **Figura 3**). Además, en el análisis de la curva de ROC (ver **figura 4**), se reveló que la TAPSE de seguimiento medida por ultrasonido portátil por un médico no cardiólogo es un indicador muy sensible y específico de progresión de enfermedad (área bajo la curva ROC 0.69, IC 95% 0.55-0.83, $p<0.01$), lo cual es muy similar a lo obtenido en las escalas pronósticas calculadas en la visita basal, como ESC/ERS (ROC 0.70, IC 0.57-0.83, $p <0.01$) y REVEAL (ROC 0.74, IC 0.60-0.87, $p <0.01$).

DISCUSIÓN

En este estudio se resalta la utilidad del TAPSE al seguimiento como una medición pronóstica relevante en los pacientes ambulatorios con HP del grupo 1 y 4. Se mostró que un TAPSE de seguimiento $<17\text{mm}$, la presencia de derrame pericárdico y la desviación septal medido por ultrasonido portátil es predictivo de progresión de la enfermedad en esta población.

Hasta donde sabemos, este es el primer estudio que evalúa el papel pronóstico del TAPSE de seguimiento medido por ultrasonido portátil en pacientes ambulatorios con HP. En diversos estudios se ha resaltado la relevancia de evaluar el riesgo y estratificar a los pacientes desde el diagnóstico y durante el seguimiento con el objetivo de guiar la terapia médica basada en el riesgo y personalizada para cada paciente.(2,24)

En estudios anteriores, se ha descrito la estrecha correlación que existe entre el TAPSE obtenido mediante ecocardiografía formal y la fracción de eyección del ventrículo derecho ($r=0.92$) en sujetos que no padecen hipertensión pulmonar(52). Además, se ha demostrado que un TAPSE menor a 18 mm es un marcador altamente sensible y específico de falla del ventrículo derecho en pacientes con hipertensión pulmonar, así como de un índice cardiaco deprimido (AUC 0.87, $p<0.01$ y AUC 0.76: $p <0.01$). (42)

En este estudio se demostró que el TAPSE medido por ultrasonido portátil es una variable reproducible al igual que lo es con el ecocardiograma formal. (5,34) Los resultados de este estudio se basan en investigaciones anteriores que respaldan la fiabilidad y relevancia del seguimiento seriado de la evaluación del TAPSE en respuesta al tratamiento de la HP, así como en datos previos que vinculan el TAPSE con la supervivencia de pacientes con HP e HAP asociada a esclerosis sistémica progresiva. (5,42,53).

Durante la primera visita, el 60% de los pacientes presentaron más de dos signos clínicos de falla cardiaca derecha y el promedio de los sujetos se clasificó por la escala ESC/ERS en riesgo intermedio bajo, lo que posiblemente se debió a la suspensión de consultas ambulatorias en la clínica de cardioneumología durante un año debido a la pandemia de COVID-19. Esta interrupción en el seguimiento contribuyó a una falta de apego adecuado al tratamiento por parte de los pacientes. Sin embargo, al final del seguimiento, esta prevalencia disminuyó en un 50%. Por lo tanto, este estudio destaca la importancia de una evaluación integral de las consultas de seguimiento.

El ultrasonido cardiaco portátil es descrito como una herramienta de diagnóstico que mejora la precisión diagnóstica. Este estudio de corta duración permite responder preguntas dicotómicas sin necesidad de realizar múltiples mediciones (8). Además de la medición de TAPSE <17 mm, se observó que otras variables medidas por el médico no cardiólogo con el ultrasonido portátil tienen una progresión positiva con progresión de la enfermedad. Estas variables fueron; derrame pericárdico presente, disminución de la función del ventrículo derecho, ventrículo derecho dilatado y la desviación septal paradójica, lo cual es consistente con estudios previos(4).

Los sujetos que al seguimiento presentaron derrame pericárdico, desviación septal, septum interventricular plano y/ o una TAPSE <17 mm medidos por ultrasonido cardiaco portátil tienen 2 veces más probabilidad de presentar progresión de enfermedad en comparación con los pacientes que no presentaron alguno de estos parámetros. Al igual que en el estudio de Mazurek y colaboradores consideramos que TAPSE <17 mm no solo es útil para evaluar el pronóstico, sino también podría servir como objetivo de tratamiento.

Como se esperaba, se encontró una correlación positiva unidireccional entre TAPSE <17 mm y el porcentaje esperado de metros caminados, lo que sugiere que una disminución en los metros caminados durante la caminata de 6 minutos puede estar influenciada por una disfunción del ventrículo derecho y ser de importancia pronóstica. Además, se observó que TAPSE <17 mm medido por ultrasonido portátil es una herramienta pronóstica comparable a las escalas de riesgo ESC/ERS y Reveal Lite 2.

Considerando los resultados obtenidos, se sugiere que los estudios futuros examinen la importancia pronóstica de los cambios secuenciales en la medición de TAPSE mediante ultrasonido portátil dentro del mismo paciente ambulatorio. Además, se debe investigar si estos cambios pueden ser útiles para ajustar las estrategias terapéuticas. Es fundamental determinar la precisión en la detección de cambios en TAPSE, ya que las limitaciones de resolución en la ecocardiografía pueden dificultar la identificación de variaciones muy pequeñas.

Basandonos en los hallazgos y resultados obtenidos en este estudio, podemos realizar algunas recomendaciones sobre el uso del FoCUS con ultrasonido portátil en la evaluación de los pacientes con HP del grupo 1 y 4. En primer lugar, es de vital importancia que los profesionales de salud que atienden a este grupo de pacientes sean capacitados en el uso de esta técnica diagnóstica.

El FoCUS debe ser realizado como una técnica complementaria a la exploración física en cada consulta de seguimiento, sin representar un costo adicional para el paciente. De esta manera, se logrará un seguimiento en tiempo real que permitirá detectar cambios funcionales y estructurales en el corazón derecho, así como identificar variables pronósticas de supervivencia.

Por último, resulta factible considerar que en un futuro próximo esta herramienta pueda formar parte de los criterios necesarios en las escalas actuales de evaluación de riesgo y estratificación de los pacientes. Esto tendría un impacto significativo en la mejora de atención médica, permitiendo una mejor modificación del manejo médico y terapéutico.

Cabe destacar que este estudio tiene algunas limitaciones, como el tamaño de muestra reducido, el seguimiento de corta duración y la medición realizada por solo dos operadores. Por lo tanto, se requiere información adicional para confirmar estos hallazgos en un estudio multicéntrico con un mayor número de sujetos y un tiempo de seguimiento más prolongado.

CONCLUSIONES

Los resultados de este estudio indican que la medición del TAPSE <17mm por ultrasonido portátil realizada por un médico no cardiólogo a los 3 meses de seguimiento en pacientes con HP puede ser un indicador útil y preciso de la progresión de la enfermedad. Por lo tanto, TAPSE podría ser una variable que se podría incorporar en la evaluación rutinaria de la consulta del paciente ambulatorio con HP para una oportuna detección de la progresión de enfermedad.

Tabla 1. Definiciones hemodinámicas de hipertensión pulmonar

| <i>Definición</i> | <i>Características hemodinámicas</i> |
|--|--|
| Hipertensión pulmonar | PAPm >20 mmHg |
| Hipertensión pulmonar precapilar | PAPm >20 mmHg PAWP ≤ 15 mmHg RVP >2 UW |
| Hipertensión pulmonar post capilar aislada | PAPm >20 mmHg PAWP > 15 mmHg RVP ≤2 UW |
| Hipertensión pulmonar post y precapilar combinada | PAPm >20 mmHg PAWP > 15 mmHg RVP > 2 UW |
| Hipertensión pulmonar del ejercicio | Diferencia >3 mmHg/L/ min al ejercicio y al reposo de PAPm /GC |

PAPm presión arterial pulmonar media PAWP presión de enclavamiento pulmonar, RVP resistencias vasculares pulmonares. GC gasto cardiaco. Tabla tomada de (54),

Tabla 2. Clasificación clínica de hipertensión pulmonar.

| | |
|--|---|
| <p>Grupo 1 Hipertensión arterial pulmonar</p> | <p>1.1. Idiopática 1.1.1. No respondedora a pruebas de vasoreactividad 1.1.2. Respondedores agudos en las pruebas de vasorreactividad 1.2. Hereditario 1.3. Asociada a drogas y toxinas 1.4. Asociado 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 1.5. HAP con características de afectación venosa/ capilar 1.6. HP persistente del recién nacido</p> |
| <p>Grupo 2 Hipertensión pulmonar asociada a cardiopatía izquierda</p> | <p>2. Insuficiencia cardíaca 2.1.1. Con fracción de eyección preservada 2.1.2. Con fracción de eyección reducida o levemente reducida 2.2. Cardiopatía valvular 2.3. Condiciones cardiovasculares congénitas/ adquiridas que conducen a HP postcapilar</p> |
| <p>Grupo 3 HP asociado a enfermedades pulmonares y/o hipoxia</p> | <p>3. Enfermedad pulmonar obstructiva o enfisema 3.1. Enfermedad pulmonar restrictiva 3.2. Enfermedad pulmonar con patrón mixto restrictivo/ obstructivo 3.3. Síndromes de hipoventilación 3.4. Hipoxia sin enfermedad pulmonar (gran altitud) 3.5. Trastornos pulmonares del desarrollo</p> |
| <p>Grupo 4 HP asociada a obstrucción de la arteria pulmonar</p> | <p>4.1 HP tromboembólica crónica 4.2 Otras obstrucciones de la arteria pulmonar.</p> |
| <p>Grupo 5 HP con mecanismos poco claros y/o multifactoriales</p> | <p>5.1 Trastornos hematológicos 5.2 Trastornos sistémicos 5.3 Trastornos metabólicos 5.4 Insuficiencia renal crónica con o sin hemodiálisis 5.5 Microangiopatía trombótica tumoral pulmonar 5.5 Mediastinitis fibrosante</p> |

HP Hipertensión pulmonar, VIH virus de inmunodeficiencia humana

Tabla 3. Estudios invasivos y no invasivos para diagnóstico en HP.

| Estudio | Características | Sospecha diagnóstica | Utilidad |
|---|--|--|--------------------------------------|
| Electrocardiograma | - 12 derivaciones | -Desviación del eje a la derecha o sagital -P pulmonar ($P > 0.25\text{mV}$ en derivación II) -Hipertrofia del VD -Bloqueo de rama derecha completo o incompleto -Patrón de tensión del VD -Intervalo del Qtc prolongado. -Arritmia | Pronóstico Diagnóstico |
| Radiografía de Tórax. | - Anteroposterior y lateral | -Agrandamiento del corazón derecho -Agrandamiento de AP -Silueta cardiaca en forma de botella de agua -Incremento de trama vascular | sospecha diagnóstica |
| Pruebas de función pulmonar | - Espirometría forzada - Plestimografía corporal - Capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono - Gases en sangre arterial | -Pueden ser normales o anomalías restrictivas, obstructivas o combinadas leves. -DLCO disminuida se asocia con mal pronóstico. - PaCo2 reducida se asocia a resultados desfavorables. | Diagnóstico Pronóstico |
| Ecocardiografía | Doppler 2D Exámenes de contraste | -Morfología y función del corazón derecho, izquierdo y válvulas. Estimación de parámetros hemodinámicos. | Sospecha diagnóstica |
| Gammaografía pulmonar de ventilación/ perfusión | Tomografía computarizada por emisión de fotón único o planar | Detectar cortos cortocircuito de derecha a izquierda cardiacos o pulmonar | Descartar o detectar signos de HPETC |

| | | | |
|-----------------------------------|---|--|--|
| Tomografía de tórax | Con o sin contraste | Altamente predictiva de HP 1. Diámetro de AP >30mm 2. Grosor de la pared del TSVD>6mm 3. Desviación del tabique >140° / relación VD/VI >1 | Sospecha de HP |
| Resonancia magnética cardíaca | Realce con gadolínico | Evaluación precisa y reproducible de la función, morfología y tamaño de las cavidades cardíacas. | Detección de signos tempranos de HP |
| Análisis de sangre e inmunología | Biometría hemática, electrolitos séricos, función renal, pruebas de función hepática, estado de hierro, BNP, pro BNP, perfil de hepatitis y VIH | | Identificación de comorbilidades y etiología de HP |
| Prueba de esfuerzo cardiopulmonar | | Presión parcial de CO ₂ disminuida al final de la espiración. (P _{ET} CO ₂) Incremento en la pendiente de equivalente ventilatorio para bióxido de carbono (VE/VCO ₂) Pulso de oxígeno bajo (VO ₂ /FC) Baja tasa de consumo máximo de oxígeno (Vo ₂) | |

Tabla 4. Parámetros ecocardiográficos transtorácicos en la evaluación de la HP

| Variable | Ventana y característica |
|--|--|
| VD dilatado | Eje largo paraesternal |
| Relación VD/VI incrementada | Cuatro cámaras VD/VI : >1.0 |
| Signo de la D por aplanamiento del septum interauricular | Paraesternal eje corto |
| Vena cava inferior dilatada con colapsabilidad disminuida | Subxifoideo |
| Tiempo de aceleración de eyección del tracto de salida del VD. | Tiempo de aceleración <105ms con una muesca mesosistólica sistólica. |
| Reducción del área fraccional del VD | 4 cámaras con fracción de eyección <35%. |
| TAPSE disminuido | 4 cámaras, modo M, <18mm |
| S' disminuido | Velocidad del anillo tricúspideo en Doppler tisular <9,5cm/s |
| Aurícula derecha dilatada. | 4 cámaras, área de aurícula derecha >18cm ² |
| Incremento en la velocidad de regurgitación tricúspidea . | 4 cámaras, Doppler continuo, pico de regurgitación tricúspideo >2,8m/s |
| Estimación de presión sistólica de arteria pulmonar | sPAP= gradiente de presión tricúspidea + estimación de la presión en la aurícula derecha |
| Presencia de derrame pericárdico | 4 cámaras, eje largo o subcostal |

TAPSE: Desplazamiento del anillo tricúspideo

Tabla 5. Tratamiento farmacológico

| | Dosis inicial | Dosis meta |
|---|--|--------------------------|
| Bloqueadores de canales de calcio | | |
| Amlodipino | 5mg ^o | 15-30mg ^o |
| Diltiazem | 60mg [*] | 120-360mg [^] |
| Felodipino | 5mg ^o | 15-30mg ^o |
| Nifedipino | 10mg [^] | 20-60mg ^{*/^} |
| Antagonistas de receptores de endotelina (oral) | | |
| Ambisentan | 5mg ^o | 10mg ^o |
| Bosentan | 62.5mg [*] | 125mg [*] |
| Macitentan | 10mg ^o | 10mg ^o |
| Inhibidores de fosfodiesterasa 5 (oral) | | |
| Sildenafil | 20mg [^] | 20mg [^] |
| Tadalafil | 20mg-40mg ^o | 40mg ^o |
| Análogos de prostaciclina (oral) | | |
| Sodio beraprost | 20mcg [^] | 40mcg [^] |
| Berapros de liberación prolongada | 60mcg [*] | 180mcg ^o |
| Terprostinil | 0.25mg [*] / 0.125mg [^] | |
| Agonista receptor de Prostaciclina (oral) | | |
| Selexipag | 200mcg [*] | 1600mcg |
| Estimulador soluble del guanilato ciclasa (oral) | | |
| Riociguat | 1mg [^] | 2.5mg [^] |
| Análogo de prostaciclina (inhalaado) | | |
| Iloprost | 2,5mcg 6-9 veces al día | 5.0 mcg 6-9 veces al día |
| Treprostinil | 18mcg 4 veces al día | 54-72mcg 4 veces al día |
| Análogo de prostaciclina (i.v o s.c) | | |
| Epoprosterenol (i.v) | 2ng/kg/min | |
| Treprostinil (s.c /i.v.) | 1.25 ng/kg/min | |

^o una vez al día ^{*}Dos veces al día [^] tres veces al día ^o .

Tabla tomada de las directrices ESC/ERS del 2022

Tabla 6. Variables recolectadas

| Nombre | Definición de variable | Tipo de Variable | Categoría | Unidades |
|--------------------------------|--|------------------|------------|----------|
| Registro | Numero de identificación intrahospitalario | Cuantitativa | Continua | |
| Sexo | Hombre / Mujer | Cualitativa | Nominal | |
| Edad | Años cumplidos para el día de la consulta | Cuantitativa | Discreta | |
| IMC | Peso / talla 2 | Cuantitativa | Continua | |
| Clase funcional basal | CF I – enfermo que no tiene limitación de la actividad física. CF II- enfermo que presenta limitación leve de la actividad física. CFIII- enfermo que presenta moderada limitación de la actividad física. CF IV – Enfermo incapaz de desarrollar cualquier actividad física. | Cualitativa | Ordinal | |
| Clase funcional de seguimiento | Interrogatorio el día de la consulta CF I – enfermo que no tiene limitación de la actividad física. CF II- enfermo que presenta limitación leve de la actividad física. CFIII- enfermo que presenta moderada limitación de la actividad física. CF IV – Enfermo incapaz de desarrollar cualquier actividad física. | Cualitativa | Ordinal | |
| Diagnóstico | GRUPO 1- Hipertensión Arterial Pulmonar GRUPO 4- Hipertensión pulmonar debida a enfermedad tromboembólica crónica. | Cualitativa | Ordinal | |
| Fecha de diagnóstico | Fecha en que se realizó el cateterismo cardiaco derecho | Cualitativa | Ordinal | |
| Tratamiento actual | PDE5-i: sildenafil o tadalafil ERA: Ambrisenta, bosentán o macitentán PG inhaladas: iloprost, treprostnil, PG enterales : selexipag, epoprosterenol o treprostnil. | Nominal | Dicotómica | |

| | | | | |
|--|---|--------------|----------|--------------------------|
| Combinación de la terapia | Monoterapia: uso de 1 medicamento modificador de la enfermedad Terapia dual: uso 2 medicamentos modificadores de la enfermedad. Triple terapia: uso de 3 medicamentos modificadores de la enfermedad. | Cuantitativo | Discreto | |
| Caminata de 6m basal | Metros recorridos en la primera prueba de caminata al diagnóstico | Cuantitativo | Discreto | |
| Caminata de 6M seguimiento | Metros recorridos en la caminata de seguimiento realizada posterior a la consulta. | Cuantitativo | Discreto | |
| VARIABLES HEMODINÁMICAS BASALES | | | | |
| Frecuencia cardiaca | Número de latidos cardiacos por minuto medidos durante el cateterismo cardiaco | Cuantitativo | Discreto | Latidos / min |
| Presión arterial sistólica | Presión más elevada ejercida por la onda de sangre expulsada por la sístole ventricular contra la pared de las arterias. Medición no invasiva | Cuantitativo | Discreto | mmHg |
| Presión de la aurícula derecha | Presión media medida por cateterismo cardiaco derecho a nivel de la aurícula derecha. | Cuantitativo | Discreto | mmHg |
| Presión sistólica de la arteria pulmonar | Presión presión más elevada medida por cateterismo cardiaco derecho a nivel de la arteria pulmonar. | Cuantitativo | Discreto | mmHg |
| Presión media de la arteria pulmonar | Media de presión medida por cateterismo cardiaco derecho a nivel de la arteria pulmonar. | Cuantitativo | Discreto | mmHg |
| Presión de enclavamiento | Pesión media medida por cateterismo cardiaco al enclavar el cateter en la arteria pulmonar | Cuantitativo | Discreto | mmHg |
| Resistencias vasculares pulmonares | Calculo realizado durante el cateterismo cardiaco derecho mediante la fórmula sigiente: PVC-PAWP/ GC | Cuantitativo | Discreto | Unidad es wood |
| Índice cardiaco | Gastro cardiaco medido por cateterismo cardiaco derecho multiplicado por el índice de masa corporal. | Cuantitativo | Discreto | L/min/ m ² |
| Volumen sistólico indexado | Volúmen sistólico medido por cateterismo cardiaco derecho | Cuantitativo | Discreto | mL/m ² |

| | | | | |
|--|---|--------------|------------|-------|
| | multiplicado por el índice de masa corporal. | | | |
| Saturación venosa mixta | Resultado de toma de muestra del cateter de la arteria pulmonar colocado para realizar el cateterismo cardiaco derecho. | Cuantitativo | Continuo | % |
| VARIABLES ECOCARDIOGRAFICAS / ULTRASONIDO | | | | |
| Derrame pericárdico basal | Presencia de líquido pericárdico 2D, 4c o 2C. | Cualitativa | Dicotómica | Si/no |
| Derrame pericárdico de seguimiento | Presencia de líquido pericárdico 2D, 4c o 2C. | Cualitativa | Dicotómica | Si/no |
| Función disminuida del VD basal | Visualmente baja contractilidad miocárdica, apical 4 cámaras | Cualitativa | Dicotómica | Si/no |
| Función disminuida del VD seguimiento | Visualmente baja contractilidad miocárdica, apical 4 cámaras | Cualitativa | Dicotómica | Si/no |
| Relación VD/VI anormal basal | Visualmente VD de mayor o igual tamaño que el VI – apical 4 cámaras | Cualitativa | Dicotómica | Si/no |
| Relación VD/VI anormal seguimiento | Visualmente VD de mayor o igual tamaño que el VI – apical 4 cámaras | Cualitativa | Dicotómica | Si/no |
| Arteria pulmonar dilatada basal | Arteria pulmonar visualmente igual o más grande que aorta, para esternal eje corto basal del VD. | Cualitativa | Dicotómica | Si/no |
| Arteria pulmonar dilatada seguimiento | Arteria pulmonar visualmente igual o más grande que aorta, para esternal eje corto basal del VD. | Cualitativa | Dicotómica | Si/no |
| Ventrículo derecho dilatado basal | Ventrículo derecho igual o más grande comparado con el VI, apical 4 cámaras. | Cualitativa | Dicotómica | Si/no |
| Ventrículo derecho dilatado seguimiento | Ventrículo derecho igual o más grande comparado con el VI, apical 4 cámaras. | Cualitativa | Dicotómica | Si/no |
| Desviación septal basal | Tabique interauricular con movimiento desviado en cada latido cardiaco. Apical 4 cámaras. | Cualitativa | Dicotómica | Si/no |
| Desviación septal seguimiento | Tabique interauricular con movimiento desviado en cada latido cardiaco. Apical 4 cámaras. | Cualitativa | Dicotómica | Si/no |
| Septum plano basal | Tabique interventricular alargado y desviado ya sea en sistole y/o diástole. Paraesternal eje corto. | Cualitativa | Dicotómica | Si/no |
| Septum plano seguimiento | Tabique interventricular alargado y desviado ya sea en sistole y/o diástole. Paraesternal eje corto. | Cualitativa | Dicotómica | Si/no |

| | | | | |
|---|--|--------------|------------|-----------------|
| Aurícula derecha dilatada basal | Aurícula derecha de mayor o igual tamaño comparada con aurícula izquierda. | Cualitativa | Dicotómica | Si/no |
| Aurícula derecha dilatada seguimiento | Aurícula derecha de mayor o igual tamaño comparada con aurícula izquierda. | Cualitativa | Dicotómica | Si/no |
| TAPSE basal | 4C, Modo M, cursor en la región lateral de la válvula tricuspídea | Cuantitativa | Continua | cm |
| TAPSE de seguimiento | 4C, Modo M, cursor en la región lateral de la válvula tricuspídea en la siguiente consulta de seguimiento. | Cuantitativa | Continua | cm |
| Tamaño de aurícula derecha basal | Área de aurícula derecha, medición en diástole, 4C, 2D | Cuantitativa | Continua | cm ² |
| Tamaño de aurícula derecha de seguimiento | Área de aurícula derecha, medición en diástole, 4C, 2D, realizado en la siguiente consulta de seguimiento. | Cuantitativa | Continua | cm ² |
| Tamaño del VD basal | Dimensiones del ventrículo derecho en diástole | Cuantitativa | Continua | mm |
| Tamaño del VD de seguimiento | Dimensiones del ventrículo derecho en diástole, realizado en la siguiente consulta de seguimiento. | Cuantitativa | Continua | mm |
| Relación VD/VI basal | Valor obtenido de la división entre el área en diástole del VD y VI. | Cuantitativa | Continua | mm- |
| Relación VD/VI de seguimiento | Valor obtenido de la división entre el área en diástole del VD y VI, realizado en la siguiente consulta de seguimiento | Cuantitativa | Continua | mm |
| Índice de excentricidad sistólica | Eje corto para esternal 2D) se calcula el radio en eje menor paralelo al septum interventricular (D1) y posteriormente eje perpendicular al mismo (D2) al final de la sístole (D1/D2) | Cuantitativa | Continua | mm |
| Índice de excentricidad de seguimiento | Eje corto para esternal 2D) se calcula el radio en eje menor paralelo al septum interventricular (D1) y posteriormente eje perpendicular al mismo (D2) al final de la sístole (D1/D2), realizado en la siguiente consulta de seguimiento | Cuantitativa | Continua | mm |

| | | | | |
|---|--|--------------|-----------------|----|
| Diámetro del tracto proximal, distal y tronco de la arteria pulmona basal | Paraesternal eje corto basal del VD, medición proximal, media y tronco de la AP | Cuantitativa | Continua | mm |
| Diámetro del tracto proximal, distal y tronco de la arteria pulmona seguimiento | paraesternal eje corto basal del VD, medición proximal, media y tronco de la AP | Cuantitativa | Continua | mm |
| Diámetro basal y medio del VI basal | Dimensiones del ventrículo izquierdo en diástole | Cuantitativa | Continua | mm |
| Diámetro basal y medio del VI seguimiento | Dimensiones del ventrículo izquierdo en diástole | Cuantitativa | Continua | mm |
| VARIABLES DESENALCE | | | | |
| Muerte | Fallecimiento del paciente, de acuerdo a los criterios establecidos en la NOM 040 en materia de información en salud y que solo sea atribuible a complicaciones de la hipertensión pulmonar. | Nominal | Dicotómico o | |
| Casua de muerte | Cualquier casua de muerte durante el seguimiento. | Cualitativa | Nominal | |
| Fecha de muerte | Fecha del día de la declaración del amuerte. | Cualitativa | Ordinal | |
| Progresión de la enfermedad | Definición en el texto * | Nominal | Dicotómico o | |

Figura 1. Flujograma de sujetos

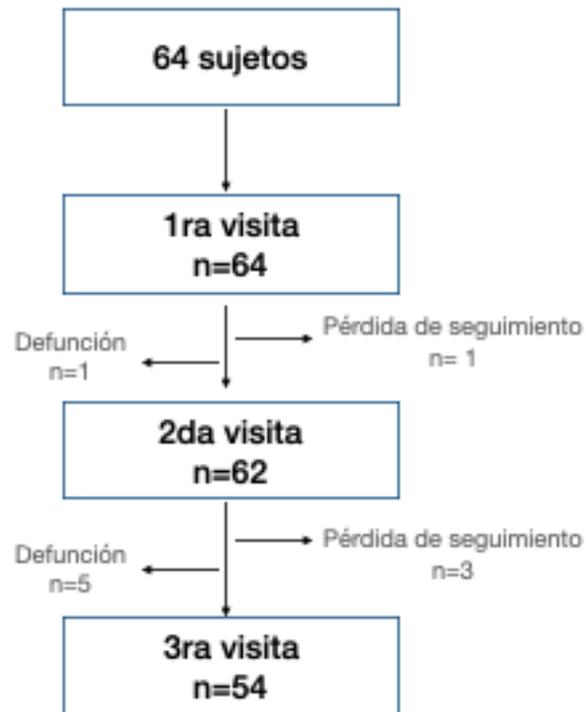


Tabla 7. Características clínicas y diagnósticas de toda la cohorte en la visita basal y de seguimiento (n=64)

| Características | 1ra visita (n=64) | 2da visita (n=62) | 3ra visita (n=54) | p |
|------------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|------|
| Edad, años | 51.3 ± 12.7 | | | |
| Femenino, n (%) | 52 (81.3) | | | |
| IMC (kg/m ²), RIC | 26.2 (17.12 – 47.40) | | | |
| CF- OMS I- II, n (%) | 47 (73.5) | 46(74.1) | 38 (70.3) | NS |
| CF- OMS III-IV, n (%) | 17 (26.6) | 16(25.9) | 16(29.7) | NS |
| C6M basal (m) | 312 ± 107.3 | 304± 112.45 | 318.22±99.12 | NS |
| C6M esperado (%) | 60±21.3 | 58.3±19.88 | 59.54±19.17 | NS |
| BNP (\bar{x} , IC 95%) | 226.7 (12- 1280) | 215(12-1244) | 227(14-1141) | NS |
| ≥2 signos de falla cardiaca, n (%) | 40(62.5) | 35(56.5) | 21(32.8) | 0.03 |
| HAP | 46(71.9) | | | |
| HPI, n (%) | 5(7.8) | | | |
| HAP- TC, n (%) | 29(45.3) | | | |
| HAP-PP, n (%) | 8(12.5) | | | |
| HAP- CC, n (%) | 3(4.7) | | | |
| HAP-VIH, n (%) | 1(1.6) | | | |
| HPTEC, n (%) | 18(28.1) | | | |
| Sildenafil, n (%) | 39 (60.9) | 42(67.7) | 40(74.1) | NS |
| Bosentán, n (%) | 1 (1.6) | 2(3.2) | 2(3.6) | NS |
| Macitentan, n (%) | 1(1.6) | 3(4.8) | 5(9.3) | NS |
| Selexipag, n (%) | 2 (3.1) | 2(3.2) | 2(1.0) | NS |
| Doble Terapia, n (%) | 4 (6.3) | 7(11.7) | 7(13) | NS |
| ESC/ERS (\bar{x} , IC 95%) | 1.71 (1.10- 3) | 1.78 (1.10-2.63) | 1.6(1.10-2.5) | 0.02 |
| REVEAL 1 (\bar{x} , IC 95%) | 5.91 (2 – 12) | 5.97 (1-11) | 5.89(1-12) | NS |
| FRENCH (\bar{x} , IC 95 %) | 1.09 (0- 3) | 1.10 (0-3) | 1.07(0-3) | NS |

IMC: Índice de masa corporal, CF- OMS: clase funcional por la OMS, HAP: Hipertensión Arterial Pulmonar, HPI: Hipertensión Pulmonar, Idiopática, HAP-TC: Hipertensión Arterial Pulmonar asociada a tejido conectivo, HPTEC: Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica, HAP-PP: Hipertensión Arterial Pulmonar porto Pulmonar HAP-CC: Hipertensión Pulmonar asociada a enfermedad cardiaca congénita. HAP- VIH: Hipertensión Pulmonar asociada a infección del virus de inmunodeficiencia humana.

Tabla 8. Variables cuantitativas ecocardiográficas y de ultrasonido enfocado en la 1ra visita por cardiólogo experto y médico no cardiólogo en la primera visita. (n=64)

| Características Cuantitativas | ECOTT ($\bar{x} \pm DE$) | USG EXPERTO ($\bar{x} \pm DE$) | USG NO EXPERTO ($\bar{x} \pm DE$) | ICC USG | ICC USG vs ECOTT |
|--|-------------------------------|-------------------------------------|--|---------|------------------|
| Índice de excentricidad sístole VI, (mm) | 1.42 \pm 0.45 | 1.56 \pm 0.58 | 1.27 \pm 0.40 | 0.73 | 0.65 |
| Índice de excentricidad diástole VI, (mm) | 1.36 \pm 0.35 | 1.38 \pm 0.40 | 1.26 \pm 0.32 | 0.59 | 0.60 |
| Diámetro de tracto proximal de AP (mm) | 34.47 \pm 7.15 | 35.36 \pm 8.11 | 35.01 \pm 9.01 | 0.51 | 0.63 |
| Diámetro de tracto distal de AP (mm) | 26.11 \pm 6.42 | 27.64 \pm 5.89 | 26.78 \pm 7.33 | 0.69 | 0.56 |
| Diámetro del tronco de la AP (mm) | 28.57 \pm 6.42 | 28.53 \pm 6.48 | 25.02 \pm 7.63 | 0.73 | 0.76 |
| TAPSE (mm) | 18.73 \pm 5.17 | 19.48 \pm 5.51 | 18.46 \pm 5.19 | 0.77 | 0.87 |
| Diámetro basal del VD (mm)* | 45.5 (39-49) | 45.3 (37-50) | 45.8 (39-51.6) | 0.78 | 0.81 |
| Diámetro medio del VD (mm) | 39.42 \pm 9.60 | 39.93 \pm 8.52 | 41.9 \pm 12.47 | 0.85 | 0.84 |
| Diámetro basal del VI (mm)* | 37 (34-42) | 38 (35-42) | 40.15 (35.1-43) | 0.03 | 0.13 |
| Relación VD/VI (mm) | 1.20 \pm 0.36 | 1.20 \pm 0.37 | 1.11 \pm 0.26 | 0.83 | 0.80 |
| Área de la Aurícula derecha (cm ²) | 20.48 \pm 6.90 | 21.51 \pm 8.11 | 21.19 \pm 8.04 | 0.91 | 0.87 |
| VCI diámetro en espiración (mm)* | 20 (15-22) | 18.5 (16-23.6) | 15.85 (8.7-19.3) | 0.60 | 0.24 |

VI: ventrículo izquierdo, VD: ventrículo derecho, AP: arteria pulmonar, TAPSE: desplazamiento sistólico del plano del anillo tricúspideo * Medianas y RIC 95%

Tabla 9. Confiabilidad de mediciones cardiacas derechas en primera visita. (n=64)

| Características | USG no experto vs USG experto ICC, (IC 95%) | USG experto vs ECOTT ICC, (IC 95%) | USG no experto vs ECOTT ICC, (IC 95%) |
|-------------------------------------|--|---------------------------------------|--|
| Índice de excentricidad sístole VI | 0.73, (0.34 - 0.87) | 0.77, (0.62 - 0.86) | 0.71, (0.50 - 0.83) |
| Índice de excentricidad diástole VI | 0.74, (0.56 - 0.84) | 0.72, (0.53 - 0.83) | 0.81, (0.69 - 0.89) |
| Diámetro de tracto proximal de AP | 0.74, (0.57- 0.84) | 0.75, (0.58 - 0.85) | 0.68, (0.47- 0.81) |
| Diámetro de tracto distal de AP | 0.79, (0.65 - 0.87) | 0.79, (0.65 - 0.87) | 0.74, (0.57 - 0.84) |
| Diámetro del tronco de la AP | 0.80, (0.60 - 0.89) | 0.85, (0.75 - 0.91) | 0.71, (0.49 - 0.83) |
| TAPSE | 0.89, (0.81- 0.93) | 0.91, (0.85 - 0.94) | 0.89, (0.82 - 0.93) |
| Diámetro basal del VD | 0.91, (0.85 - 0.94) | 0.90, (0.84 - 0.94) | 0.87, (0.79 - 0.92) |
| Diámetro medio del VD | 0.91, (0.86 - 0.95) | 0.91, (0.85 - 0.94) | 0.91, (0.86 - 0.95) |
| Diámetro basal del VI | 0.71, (0.35 - 0.86) | 0.75, (0.59 - 0.85) | 0.63, (0.34 - 0.79) |
| Área de la Aurícula derecha | 0.94, (0.91 - 0.96) | 0.93, (0.88 - 0.95) | 0.89, (0.83 - 0.93) |

VI: ventrículo izquierdo, VD: ventrículo derecho, AP: arteria pulmonar, TAPSE: desplazamiento sistólico del plano del anillo tricúspideo, USG: ultrasonido portátil.

Tabla 10. Confiabilidad y acuerdo de variables cualitativas ecocardiográficas y de ultrasonido enfocado en la 1ra visita por cardiólogo experto y médico no cardiólogo en la primera visita. (n=64)

| Características Cualitativas | ECOTT (n, %) | USG EXPERTO (n, %) | USG NO EXPERTO (n, %) | k USG | k-USG vs EcoTT | Respuestas positivas (%) | Proporción de acuerdo |
|--|-----------------|-----------------------|--------------------------|---------------|----------------|-----------------------------|-----------------------|
| Presencia de derrame pericárdico | 14 (33.33) | 14 (33.33) | 12 (28.57) | 0.88 | 1.0 | 24.6 | 0.93 |
| Función disminuida del VD | 30 (71.43) | 28 (66.67) | 21 (50) | 0.66 | 0.88 | 45.9 | 0.86 |
| Relación VD/VI anormal | 28 (66.67) | 28 (66.67) | 29 (69.05) | 0.83 | 0.89 | 60.7 | 0.95 |
| Índice de excentricidad >1 en sístole | 36 (85.71) | 35 (83.33) | 31 (73.81) | 0.58 | 0.72 | 68.9 | 0.82 |
| Índice de excentricidad >1 en diástole | 34 (80.95) | 34 (80.95) | 34(80.95) | 0.69 | 0.69 | 65.6 | 0.88 |
| TAPSE <17 mm | 12 (28.67) | 13 (30.95) | 13 (30.95) | 0.66 | 0.60 | 31.1 | 0.90 |
| Arteria Pulmonar dilatada | 35 (83.33) | 35 (83.33) | 34 (80.95) | 0.59 | 1.0 | 68.9 | 0.88 |
| VD dilatado | 33 (78.57) | 31 (73.81) | 27(64.29) | 0.77 | 0.73 | 60.7 | 0.93 |
| Desviación septal | 22 (52.38) | 22 (52.38) | 22(52.38) | 0.90 | 1.0 | 44.3 | 0.96 |
| Septum plano | 27 (64.29) | 29 (69.05) | 29(69.05) | 1.0 | 0.78 | 62.3 | 0.96 |
| Aurícula derecha dilatada | 29 (69.05) | 29 (69.05) | 28(66.67) | 0 \bar{x} 4 | 0.88 | 62.3 | 0.96 |

VI: ventrículo izquierdo, VD: ventrículo derecho, AP: arteria pulmonar. USG: ultrasonido. ECOTT: ecocardiografía transtorácica.

Tabla 11. Variables ultrasonográficas medidas por médico no cardiólogo al seguimiento.

| Variable | 1ra visita n=64 | 2da visita n=62 | 3ra visita n=54 | p |
|--|--------------------|--------------------|--------------------|-------|
| Índice de excentricidad sístole VI, (mm)* | 1.3(0.64-2.5) | 1.28 (.48-2.4) | 1.43 (0.80-3.9) | 0.07 |
| Índice de excentricidad diástole VI, (mm) | 1.26 ± 0.32 | 1.26 ± 0.27 | 1.37 ± 0.33 | 0.14 |
| Diámetro de tracto proximal de AP (mm) | 35 ± 9.01 | 35 ± 7.0 | 38.9 ± 6.04 | <0.01 |
| Diámetro de tracto distal de AP (mm) | 26.78±7.33 | 25.4±6.33 | 26.9±5.83 | 0.69 |
| Diámetro del tronco de la AP (mm) | 25.02 ±7.63 | 24.09 ±6.37 | 23.6 ±4.9 | 0.29 |
| TAPSE (mm) | 18.46±5.19 | 19.45±4.93 | 19.45±5.81 | 0.82 |
| Diámetro basal del VD (mm)* | 45.8 (39-51.6) | 45.7 (29-70) | 42.2(28-61.7) | 0.49 |
| Diámetro medio del VD (mm) | 41.9 ±12.47 | 38.8 ± 9.17 | 35.6 ± 9.09 | <0.01 |
| Diámetro basal del VI (mm)* | 40.15 (35.1-43) | 44.0 (23.8-62.9) | 41.8 (30.2-59.4) | 0.13 |
| Área de la Aurícula derecha (cm ²) | 21.19 ± 8.04 | 22.16 ± 8.62 | 20.45± 8.6 | 0.53 |

Tabla 12. Correlación de variable presente en el USG de segunda visita medido por médico no cardiólogo con progresión de la enfermedad. (n=62)

| Variable ultrasonido | Progresado (n) | No progresado (n) | X ² | Pearson r | p |
|------------------------------|----------------|-------------------|----------------|-----------|-------|
| Derrame pericárdico presente | 14 | 6 | 7.3 | 0.34 | <0.01 |
| Función disminuida de VD | 22 | 15 | 7.5 | 0.35 | <0.01 |
| Relación VD/VI perdida | 21 | 15 | 6.0 | 0.31 | 0.01 |
| Arteria Pulmonar dilatada | 20 | 22 | 0.3 | 0.07 | 0.58 |
| TAPSE <17mm | 15 | 5 | 10.6 | 0.41 | <0.01 |
| Ventrículo Derecho dilatado | 21 | 17 | 4.0 | 0.25 | 0.04 |
| Desviación septal paradójica | 19 | 11 | 7.7 | 0.35 | <0.01 |
| Septum plano (signo de la D) | 18 | 14 | 3.2 | 0.23 | 0.07 |
| Aurícula derecha dilatada | 22 | 20 | 2.7 | 0.21 | 0.10 |

Tabla 13. Correlación de variable presente en el USG de segunda visita medido por médico cardiólogo con progresión de la enfermedad. (n=62)

| Variable ultrasonido | Progresado (n) | No progresado (n) | X ² | Pearson r | p |
|------------------------------|----------------|-------------------|----------------|-----------|-------|
| Derrame pericárdico presente | 12 | 5 | 6.1 | 0.31 | 0.01 |
| Función disminuida de VD | 23 | 12 | 13.7 | 0.47 | <0.01 |
| Relación VD/VI perdida | 22 | 12 | 11.6 | 0.43 | <0.01 |
| Arteria Pulmonar dilatada | 22 | 18 | 4.4 | 0.26 | 0.03 |
| TAPSE <17mm | 15 | 5 | 10.6 | 0.41 | <0.01 |
| Ventrículo Derecho dilatado | 23 | 12 | 13.7 | 0.47 | <0.01 |
| Desviación septal paradójica | 20 | 9 | 12.4 | 0.44 | <0.01 |
| Septum plano (signo de la D) | 20 | 14 | 5.6 | 0.30 | 0.01 |
| Aurícula derecha dilatada | 18 | 17 | 1.2 | 0.14 | 0.26 |

Tabla 14. Correlación de variable presente en el ECOTT de segunda visita medido por médico cardiólogo con progresión de la enfermedad. (n=62)

| Variable ultrasonido | Progresado (n) | No progresado (n) | X ² | Pearson r | p |
|------------------------------|----------------|-------------------|----------------|-----------|-------|
| Derrame pericárdico presente | 16 | 5 | 12.3 | 0.44 | <0.01 |
| Función disminuida de VD | 23 | 12 | 13.7 | 0.47 | <0.01 |
| Relación VD/VI perdida | 22 | 13 | 10.1 | 0.40 | <0.01 |
| Arteria Pulmonar dilatada | 24 | 18 | 7.5 | 0.34 | <0.01 |
| TAPSE <17mm | 14 | 6 | 7.3 | 0.34 | <0.01 |
| Ventrículo Derecho dilatado | 22 | 13 | 10.1 | 0.40 | <0.01 |
| Desviación septal paradójica | 20 | 10 | 10.8 | 0.41 | <0.01 |
| Septum plano (signo de la D) | 19 | 12 | 6.5 | 0.32 | 0.01 |
| Aurícula derecha dilatada | 22 | 17 | 5.3 | 0.29 | 0.02 |

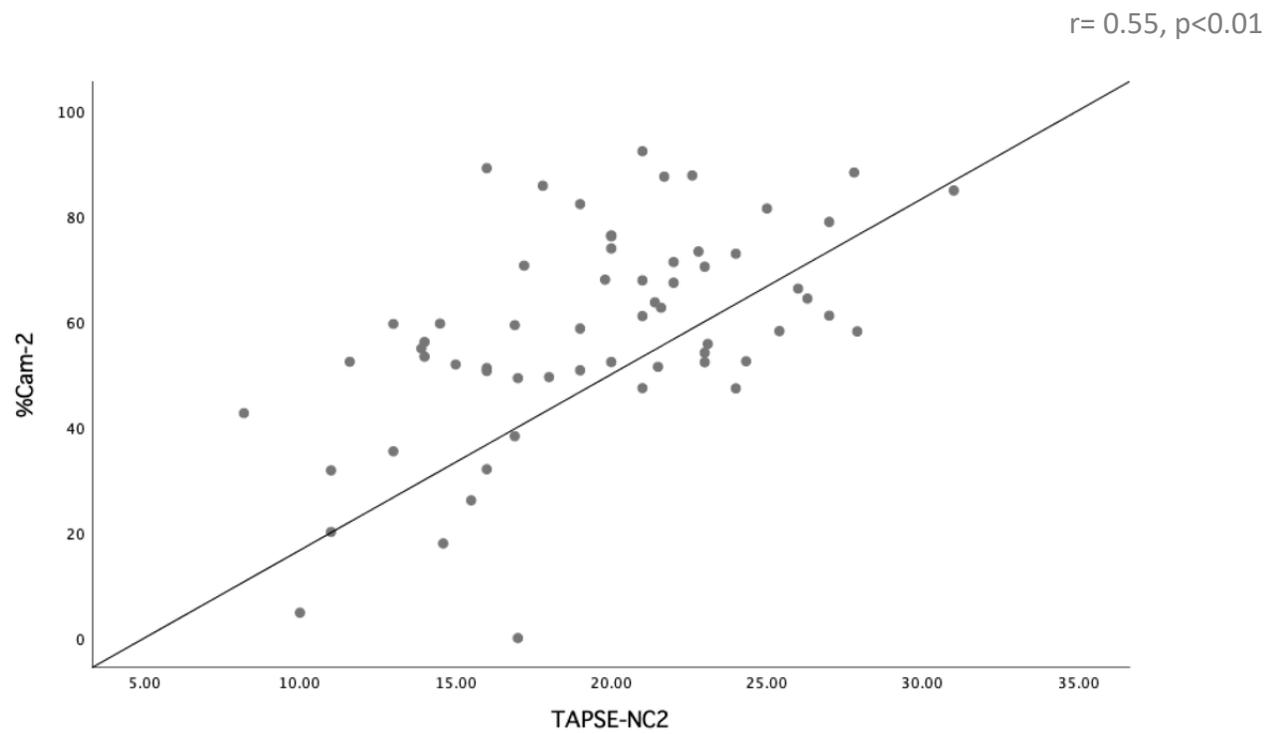


Fig2. TAPSE (Excusión sistólica del plano anular tricúspideo) medido en la segunda consulta de seguimiento versus el porcentaje predicho de metros caminados. (%cam-2)

Tabla 15. Regresión de Cox para variables cardiacas medidas por ultrasonido portátil y ecocardiograma formal en la visita de seguimiento como predictoras de progresión de enfermedad en pacientes con Hipertensión Pulmonar(n=61)

| | Ultrasonido portátil | | ECOTT | |
|--|----------------------|------|------------------|-------|
| | HR (IC 95%) | p | HR (IC 95%) | p |
| Presencia de derrame pericárdico | 2.8 (1.2 -6.2) | 0.01 | 3.3 (1.4-7.5) | <0.01 |
| Índice de excentricidad en sístole >1.1 | 2.0 (0.9-4.5) | 0.09 | | |
| Índice de excentricidad en diástole >1.1 | 1.4 (0.6-3.4) | 0.40 | | |
| Función disminuida del VD | 2.0 (0.8-4.9) | 0.14 | 2.78 (1.04-7.38) | 0.04 |
| Relación VD/VI >1 | 1.7 (0.7-4.0) | 0.22 | | |
| Arteria pulmonar dilatada | 1.6 (0.7-3.8) | 0.22 | 3.36(1.16-9.9) | 0.02 |
| TAPSE <17mm | 2.1 (1.0-4.5) | 0.05 | 1.90 (0.9-4.07) | 0.09 |
| Ventrículo derecho dilatado | 1.6(0.7-3.9) | 0.26 | | |
| Desviación septal | 2.9(1.3-6.7) | 0.01 | 4.26(1.69-10.68) | 0.02 |
| Septum plano | 2.6(1.1-6.0) | 0.02 | | |
| Aurícula derecha dilatada | 1.5(0.6-3.8) | 0.35 | | |

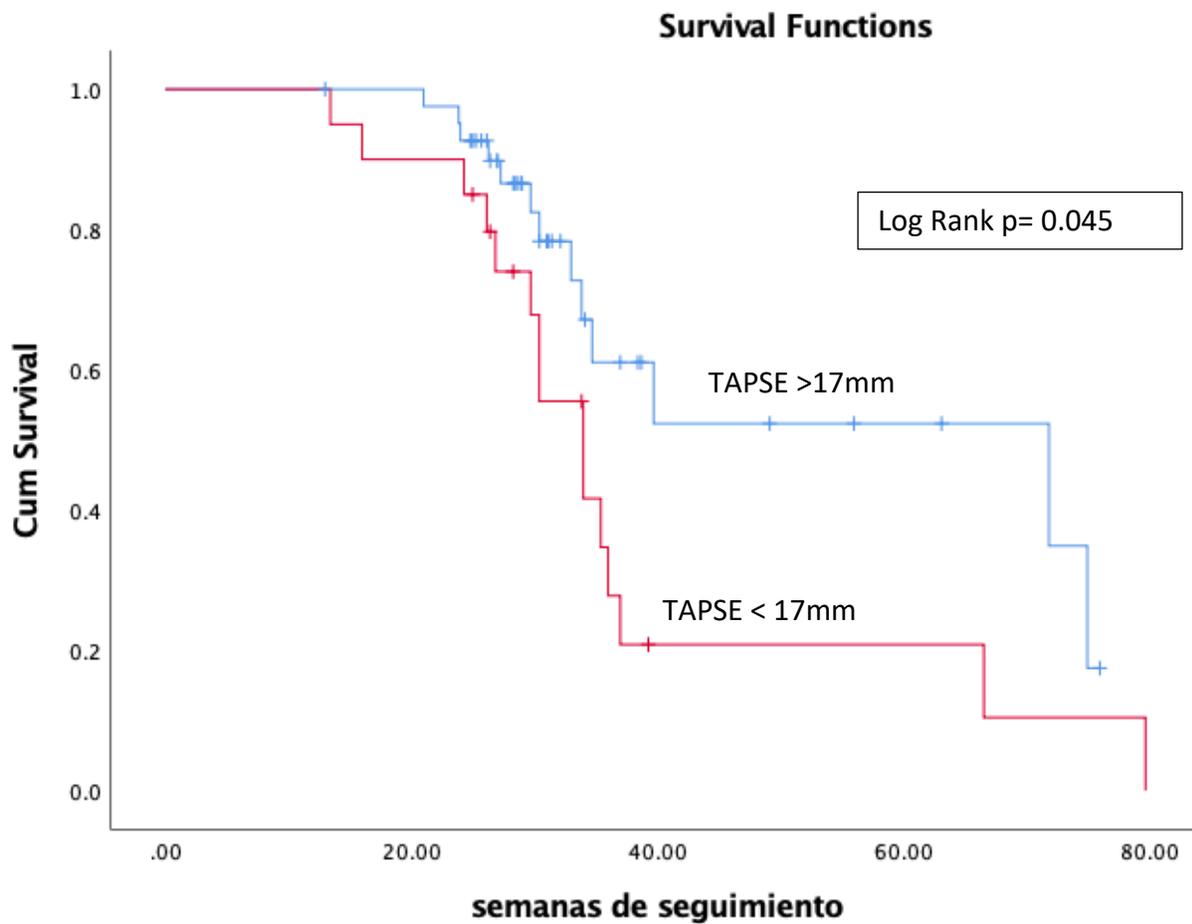


Fig 3. Estimaciones de supervivencia de Kaplan- Meier en sujetos de estudio con HP del grupo 1 y 4, estratificadas por TAPSE<17mm (excursión sistólica del plano anular tricúspideo) al seguimiento como variable predictora de progresión de enfermedad.

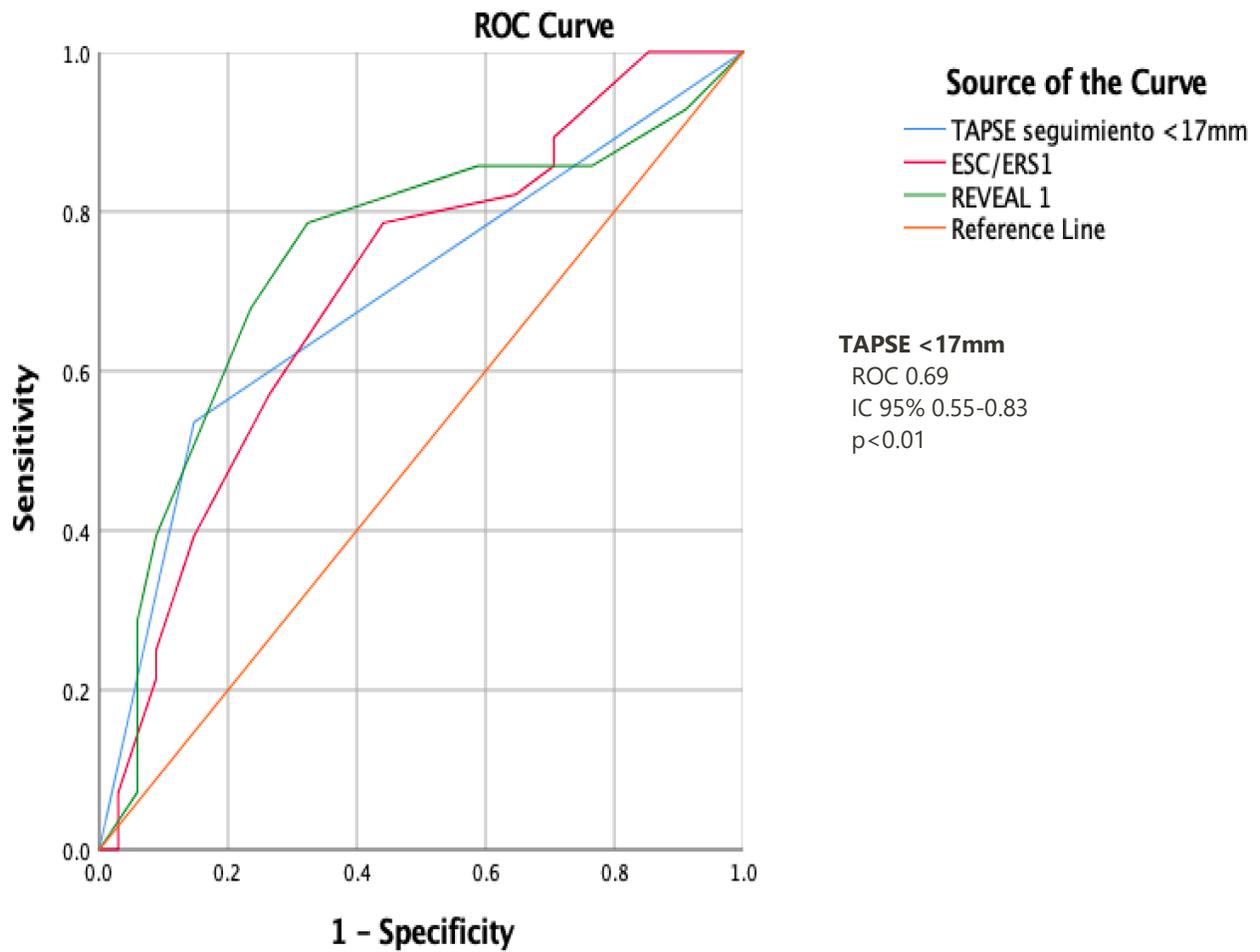


Figura 4. Curva característica operativa del receptor (ROC) que demuestra la capacidad de la excursión sistólica del plano anular tricúspideo al seguimiento (TAPSE) y Escalas pronósticas calculadas en primera visita (ESC/ERS y REVEAL Lite 2) para predecir progresión de enfermedad. *Área bajo la curva ROC; Intervalo de confianza IC.

Referencias

1. Tudor RM, Stenmark KR. Perspective: pathobiological paradigms in pulmonary hypertension, time for reappraisal. *Am J Physiol - Lung Cell Mol Physiol*. 2020 Jun 1;318(6):L1131–7.
2. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension | European Heart Journal | Oxford Academic [Internet]. [cited 2023 Feb 9]. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/38/3618/6673929>
3. Ghio S, Klersy C, Magrini G, D'Armini AM, Scelsi L, Raineri C, et al. Prognostic relevance of the echocardiographic assessment of right ventricular function in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol*. 2010 Apr;140(3):272–8.
4. Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW, Ralph D, Caldwell EJ, Williams W, et al. Echocardiographic Predictors of Adverse Outcomes in Primary Pulmonary Hypertension. 2002;39(7):6.
5. Mazurek JA, Vaidya A, Mathai SC, Roberts JD, Forfia PR. Follow-up tricuspid annular plane systolic excursion predicts survival in pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ*. 2017 Jun;7(2):361–71.
6. Kimura BJ, Sliman SM, Waalen J, Amundson SA, Shaw DJ. Retention of Ultrasound Skills and Training in “Point-of-Care” Cardiac Ultrasound. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016 Oct;29(10):992–7.
7. Panoulas VF, Daigeler AL, Malaweera ASN, Lota AS, Baskaran D, Rahman S, et al. Pocket-size hand-held cardiac ultrasound as an adjunct to clinical examination in the hands of medical students and junior doctors. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013 Apr;14(4):323–30.
8. Mjølstad OC, Dalen H, Graven T, Kleinau JO, Salvesen O, Haugen BO. Routinely adding ultrasound examinations by pocket-sized ultrasound devices improves inpatient diagnostics in a medical department. *Eur J Intern Med*. 2012 Mar;23(2):185–91.
9. Giusca S, Jurcut R, Ticulescu R, Dumitru D, Vladaia A, Savu O, et al. Accuracy of Handheld Echocardiography for Bedside Diagnostic Evaluation in a Tertiary Cardiology Center: Comparison with Standard Echocardiography. *Echocardiography*. 2011;28(2):136–41.
10. Blume GG, Lechinewski LD, Vieira IP, Clausell N, Bertinato GP, Machado-Júnior PAB, et al. Handheld Echocardiography in a Clinical Practice Scenario: Concordances Compared to Standard Echocardiographic Reports. *J Cardiovasc Imaging*. 2022 Jan;30(1):25–34.

11. Cardim N, Dalen H, Voigt JU, Ionescu A, Price S, Neskovic AN, et al. The use of handheld ultrasound devices: a position statement of the European Association of Cardiovascular Imaging (2018 update). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019 Mar 1;20(3):245–52.
12. Hoeper MM, Humbert M, Souza R, Idrees M, Kawut SM, Sliwa-Hahnle K, et al. A global view of pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med*. 2016 Apr;4(4):306–22.
13. Valverde AB, Soares JM, Viana KP, Gomes B, Soares C, Souza R. Pulmonary arterial hypertension in Latin America: epidemiological data from local studies. *BMC Pulm Med*. 2018 Jun 26;18:106.
14. Zamudio TP, Sandoval J, Diaz CJSZ, Ramirez A, Beltran M, Seoane M, et al. The phenotype of the Adult Mexican Patient with Pulmonary Arterial Hypertension: Baseline characteristics of the REMEHIP Registry. The REMEHIP Investigators. *Eur Respir J [Internet]*. 2018 Sep 15 [cited 2023 Feb 16];52(suppl 62). Available from: https://erj.ersjournals.com/content/52/suppl_62/PA3086
15. Sysol JR, Machado RF. Classification and pathophysiology of pulmonary hypertension. *Contin Cardiol Educ*. 2018;4(1):2–12.
16. Bryce YC, Perez-Johnston R, Bryce EB, Homayoon B, Santos-Martin EG. Pathophysiology of right ventricular failure in acute pulmonary embolism and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a pictorial essay for the interventional radiologist. *Insights Imaging*. 2019 Feb 13;10(1):18.
17. Gelzins TA. Pulmonary Hypertension in 2021: Part I—Definition, Classification, Pathophysiology, and Presentation. *J Cardiothorac Vasc Anesth [Internet]*. 2021 Jul 8 [cited 2021 Oct 27]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053077021005723>
18. Naeije R, Richter MJ, Rubin LJ. The physiological basis of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J [Internet]*. 2022 Jun 1 [cited 2023 Feb 16];59(6). Available from: <https://erj.ersjournals.com/content/59/6/2102334>
19. Ryan JJ, Archer SL. The right ventricle in pulmonary arterial hypertension: disorders of metabolism, angiogenesis and adrenergic signaling in right ventricular failure. *Circ Res*. 2014 Jun 20;115(1):176–88.
20. Brown LM, Chen H, Halpern S, Taichman D, McGoon MD, Farber HW, et al. Delay in Recognition of Pulmonary Arterial Hypertension: Factors Identified From the REVEAL Registry. *Chest*. 2011 Jul 1;140(1):19–26.
21. Orfanos SE, Giannakoulas G. Pulmonary Hypertension: Current Diagnosis, Approach and Treatment at the Dawn of the New European Guidelines. *J Clin Med*. 2022 Sep 30;11(19):5804.

22. McGoon M, Gutterman D, Steen V, Barst R, McCrory DC, Fortin TA, et al. Screening, Early Detection, and Diagnosis of Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest*. 2004 Jul;126(1):14S-34S.
23. Hassoun PM. Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*. 2021 Dec 16;385(25):2361–76.
24. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Elliott CG, Farber HW, Foreman AJ, Frost AE, et al. Predicting Survival in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension: The REVEAL Risk Score Calculator 2.0 and Comparison With ESC/ERS-Based Risk Assessment Strategies. *Chest*. 2019 Aug;156(2):323–37.
25. Benza RL, Kanwar MK, Raina A, Scott JV, Zhao CL, Selej M, et al. Development and Validation of an Abridged Version of the REVEAL 2.0 Risk Score Calculator, REVEAL Lite 2, for Use in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest*. 2021 Jan;159(1):337–46.
26. Boucly A, Weatherald J, Savale L, Jaïs X, Cottin V, Prevot G, et al. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J [Internet]*. 2017 Aug 1 [cited 2021 May 18];50(2). Available from: <https://erj.ersjournals.com/content/50/2/1700889>
27. Galiè N, Manes A, Negro L, Palazzini M, Bacchi-Reggiani ML, Branzi A. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2009 Feb;30(4):394–403.
28. Galiè N, Barberà JA, Frost AE, Ghofrani HA, Hoeper MM, McLaughlin VV, et al. Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*. 2015 Aug 27;373(9):834–44.
29. Lajoie AC, Lauzière G, Lega JC, Lacasse Y, Martin S, Simard S, et al. Combination therapy versus monotherapy for pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2016 Apr;4(4):291–305.
30. Galiè N, Channick RN, Frantz RP, Grünig E, Jing ZC, Moiseeva O, et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2019 Jan;53(1):1801889.
31. Sample Size and Cost Analysis for Pulmonary Arterial Hypertension Drug Trials Using Various Imaging Modalities to Assess Right Ventricular Size and Function End Points | Circulation: Cardiovascular Imaging [Internet]. [cited 2023 Feb 28]. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIRCIMAGING.113.000932>
32. Muraru D, Spadotto V, Cecchetto A, Romeo G, Aruta P, Ermacora D, et al. New speckle-tracking algorithm for right ventricular volume analysis from three-dimensional echocardiographic data sets: validation with cardiac magnetic resonance and comparison with the previous analysis tool. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016 Nov;17(11):1279–89.

33. Schneider M, Binder T. Echocardiographic evaluation of the right heart. *Wien Klin Wochenschr*. 2018;130(13):413–20.
34. Accuracy and interobserver concordance of echocardiographic assessment of right ventricular size and systolic function: a quality control exercise - PubMed [Internet]. [cited 2023 Mar 2]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/pbidi.unam.mx:2443/22542275/>
35. Grapsa J, Pereira Nunes MC, Tan TC, Cabrita IZ, Coulter T, Smith BCF, et al. Echocardiographic and Hemodynamic Predictors of Survival in Precapillary Pulmonary Hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015 Jun;8(6):e002107.
36. Shelburne NJ, Parikh KS, Chiswell K, Shaw LK, Sivak J, Arges K, et al. Echocardiographic Assessment of Right Ventricular Function and Response to Therapy in Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Cardiol*. 2019 Oct 15;124(8):1298–304.
37. Hoeper MM, Kramer T, Pan Z, Eichstaedt CA, Spiesshoefer J, Benjamin N, et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. *Eur Respir J* [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2023 Mar 2];50(2). Available from: <https://erj.ersjournals.com/content/50/2/1700740>
38. Badagliacca R, Poscia R, Pezzuto B, Papa S, Reali M, Pesce F, et al. Prognostic relevance of right heart reverse remodeling in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant*. 2018 Feb 1;37(2):195–205.
39. Anavekar NS, Gerson D, Skali H, Kwong RY, Yucel EK, Solomon SD. Two-dimensional assessment of right ventricular function: an echocardiographic-MRI correlative study. *Echocardiogr Mt Kisco N*. 2007 May;24(5):452–6.
40. Konstam MA, Kiernan MS, Bernstein D, Bozkurt B, Jacob M, Kapur NK, et al. Evaluation and Management of Right-Sided Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2018 May 15;137(20):e578–622.
41. Zaidi A, Knight DS, Augustine DX, Harkness A, Oxborough D, Pearce K, et al. Echocardiographic assessment of the right heart in adults: a practical guideline from the British Society of Echocardiography. *Echo Res Pract*. 2020 Jan 28;7(1):G19–41.
42. Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, Houston-Harris T, Hemnes AR, Borlaug BA, et al. Tricuspid Annular Displacement Predicts Survival in Pulmonary Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Nov;174(9):1034–41.
43. Hsiao SH, Lin SK, Wang WC, Yang SH, Gin PL, Liu CP. Severe tricuspid regurgitation shows significant impact in the relationship among peak systolic tricuspid annular velocity, tricuspid annular plane systolic excursion, and right ventricular ejection fraction. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 2006 Jul;19(7):902–10.

44. Moore CL, Copel JA. Point-of-Care Ultrasonography. *N Engl J Med*. 2011 Feb 24;364(8):749–57.
45. Hussain A, Via G, Melniker L, Goffi A, Tavazzi G, Neri L, et al. Multi-organ point-of-care ultrasound for COVID-19 (PoCUS4COVID): international expert consensus. *Crit Care*. 2020 Dec 24;24(1):702.
46. Chamsi-Pasha MA, Sengupta PP, Zoghbi WA. Handheld Echocardiography: Current State and Future Perspectives. *Circulation*. 2017 Nov 28;136(22):2178–88.
47. Andersen GN, Haugen BO, Graven T, Salvesen Ø, Mjølstad OC, Dalen H. Feasibility and reliability of point-of-care pocket-sized echocardiography. *Eur J Echocardiogr*. 2011 Sep 1;12(9):665–70.
48. Galderisi M, Santoro A, Versiero M, Lomoriello VS, Esposito R, Raia R, et al. Improved cardiovascular diagnostic accuracy by pocket size imaging device in non-cardiologic outpatients: the NaUSiCa (Naples Ultrasound Stethoscope in Cardiology) study. *Cardiovasc Ultrasound*. 2010 Nov 26;8(1):51.
49. Prinz C, Voigt JU. Diagnostic Accuracy of a Hand-Held Ultrasound Scanner in Routine Patients Referred for Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011 Feb 1;24(2):111–6.
50. Cardim N, Fernandez Golfín C, Ferreira D, Aubele A, Toste J, Cobos MA, et al. Usefulness of a New Miniaturized Echocardiographic System in Outpatient Cardiology Consultations as an Extension of Physical Examination. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011 Feb 1;24(2):117–24.
51. Enright PL, Sherrill DL. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 Nov;158(5 Pt 1):1384–7.
52. Kaul S, Tei C, Hopkins JM, Shah PM. Assessment of right ventricular function using two-dimensional echocardiography. *Am Heart J*. 1984 Mar;107(3):526–31.
53. Mathai SC, Sibley CT, Forfia PR, Mudd JO, Fisher MR, Tedford RJ, et al. Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion Is a Robust Outcome Measure in Systemic Sclerosis-associated Pulmonary Arterial Hypertension. *J Rheumatol*. 2011 Nov;38(11):2410–8.
54. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2022 Oct 11;43(38):3618–731.