



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA "IGNACIO CHÁVEZ"

**“ANCHO DE DISTRIBUCIÓN ERITROCITARIA COMO MARCADOR DE
MAL PRONÓSTICO EN HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR.”**

T E S I S

QUE PARA OPTAR EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN CARDIOLOGÍA
PRESENTA:

DR. ESTEBAN FROYLAN PORTILLO URBINA

Tutor de Tesis:

Dra. Nayeli Guadalupe Zayas Hernández

Médico Adscrito del Servicio de Cardioneumología

Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"

Ciudad de México, México.
Julio 2016.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Facultad de Medicina



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA “IGNACIO CHÁVEZ”

T E S I S

“ANCHO DE DISTRIBUCIÓN ERITROCITARIA COMO MARCADOR DE MAL PRONÓSTICO EN HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR.”

Director de Enseñanza

Dr. Juan Verdejo Paris



Tutor de Tesis

Dra. Nayeli Guadalupe Zayas Hernández

Tesista

Dr. Esteban Froylan Portillo Urbina

ÍNDICE

1.0	ANTECEDENTES	7
1.1	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN	16
1.2	OBJETIVO PRIMARIO	19
1.3	OBJETIVO SECUNDARIO	19
1.4	POBLACIÓN ESTUDIADA	19
1.5	CRITERIOS DE INCLUSIÓN	19
1.6	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	20
1.7	TIPO DE ESTUDIO	20
1.8	MATERIAL Y MÉTODOS	21
1.9	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	23
1.10	RESULTADOS	24
1.11	DISCUSIÓN	38
1.12	CONCLUSIÓN	42
1.13	BIBLIOGRAFÍA	44

RESUMEN

Título: “Ancho de Distribución Eritrocitaria como marcador de mal pronóstico en Hipertensión Arterial Pulmonar.”

Antecedentes: La Hipertensión Arterial Pulmonar es una patología que conlleva una morbi-mortalidad elevada, a pesar de la baja incidencia y prevalencia de pacientes con esta patología en la población en general, que se encuentra estimada en registros internacionales de 1.1 en un millón por año y 6.6 casos por millón **respectivamente, en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”** (INICICH) representa un porcentaje importante de pacientes hospitalizados y en seguimiento en el servicio de Cardioneumología. El Ancho de Distribución Eritrocitaria (ADE) es un biomarcador ampliamente disponible en los registros de pacientes y que refleja la variabilidad en tamaño de los glóbulos rojos circulantes y que rutinariamente se reporta en la biometría hemática automatizada. En diversos estudios se ha demostrado como un predictor de mal pronóstico en patologías cardiovasculares como insuficiencia cardiaca con fracción de expulsión disminuida y en pacientes con cardiopatía isquémica, independientemente del nivel de hemoglobina o hematocrito, sin embargo sólo existe 1 estudio a nivel internacional que evalúe la relación del ADE con Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP) y ninguno que haya validado esos resultados en nuestro país. Por lo que se decide realizar un estudio que evalúe la relación del ADE con mortalidad en HAP en nuestra población.

Objetivo: Demostrar que la elevación del valor del Ancho de Distribución Eritrocitaria (ADE) es un predictor de mortalidad en pacientes con Hipertensión Arterial Pulmonar en nuestra población.

Material y Métodos: Se realizó un estudio retrospectivo, longitudinal, observacional en donde los pacientes fueron identificados de manera retrospectiva y registrados en una base de datos local al momento del diagnóstico mediante cateterismo cardiaco derecho. La información fue recolectada en todos los pacientes de manera consecutiva, los pacientes eran *naïves* al tratamiento

específico al momento del diagnóstico. Los criterios de inclusión fueron: pacientes de ambos géneros mayores de 18 años; diagnóstico de hipertensión pulmonar dentro del INCICH por primera vez mediante cateterismo cardiaco derecho realizado en el servicio de Cardioneumología o Hemodinámica Invasiva, siendo definida como Presión Arterial Pulmonar media (PAPm) en reposo igual o mayor a 25 mmHg, Presión en Cuña Pulmonar (PCP) igual o menor a 15 mmHg y Resistencia Vasculares Pulmonares (RVP) mayor a 3 unidades Wood; se incluyeron pacientes con HAP idiopática, hereditaria, asociada a fármacos, enfermedad del tejido conectivo, hipertensión portal, y cardiopatías congénitas con corto circuito de izquierda a derecha sin obstrucción del tracto de salida ventricular, de acuerdo a la clasificación más reciente de Hipertensión Pulmonar definida en el Quinto Simposio Internacional en Niza, Francia en 2013. En el abordaje inicial fueron descartadas patologías asociadas a hipertensión pulmonar de otros grupos como insuficiencia cardiaca con fracción de expulsión disminuida, disfunción diastólica significativa, enfermedad arterial coronaria, valvulopatías significativa, enfermedades pulmonares, tiroideas, hematológicas, entre otras especificadas en esta nueva clasificación.

Un total de 124 pacientes consecutivos fueron incluidos en el estudio, desde enero de 2011 hasta marzo de 2016, todos los cuales tuvieron una medición de RDW en los días subsecuente a su ingreso para realización de cateterismo cardiaco derecho. La fecha del cateterismo cardiaco fungió como la fecha de enrolamiento del presente estudio. Fueron recolectados parámetros clínicos como género, peso, talla, IMC; bioquímicos como creatinina, BUN, hemoglobina, hematocrito, plaquetas, ácido úrico, sodio, potasio, NTproBNP, PCR y TnI (en los casos en donde se encontraron disponible); y hemodinámicos como presión aurícula derecha (PAD), presión sistólica de ventrículo derecho (PSVD), presión telediastólica de ventrículo derecho (D2VD), presión arterial pulmonar sistólica (PAPs), presión arterial pulmonar diastólica (PAPd), presión arterial pulmonar media (PAPm), gasto cardiaco (GC), índice cardiaco (IC), resistencias vasculares pulmonares (RVP), encontrados en el expediente físico y/o electrónico de cada paciente. El rango de referencia normal para el ADE en nuestro laboratorio fue de 11.5 – 14%, el del pro-

péptido natriurético tipo B porción N-terminal (NT-pro-BNP) de 5 – 125 pg/mL, y proteína C reactiva (PCR) de 0 – 2.1 mg/L y troponina I (TnI) 0.1 – 0.16 ng/mL. Obesidad fue definida como un índice de masa corporal (IMC) igual o mayor a 30 kg/m², enfermedad arterial coronaria como estenosis significativa mayor a 50% mediante angiografía coronaria invasiva, cardiopatía isquémica como isquemia moderada-severa por métodos no invasivos (SPECT, ECOTT o RMN con estrés farmacológico con dobutamina o dipiridamol), disfunción diastólica como tipo pseudonormal o restrictiva, valvulopatía significativa como estenosis o insuficiencia valvular, subvalvular o supravalvular moderada a importante documentada por ECOTT o ECOTE. Por cada defunción, la causa y fecha fueron documentadas en el acta de defunción realizadas, ya sea que hayan fallecido adentro o fuera de él.

Resultados: De los 124 pacientes estudiados, 81% fueron mujeres, 19% hombres. La edad promedio fue 43 años. En general, los pacientes tuvieron HAP severa con una PAPm media de 63.7 (\pm 21.2) mmHg, PAD media de 8.64 (\pm 6.6) mmHg, IC 3.1 (\pm 1.4) L/min/m² y RVP 934.7 (\pm 594) mmHg (11.69 \pm 3.8 Wood). La media de ADE en la población total de HAP fue de 16.5 (\pm 3.4) %, de NT-pro-BNP 2,008 (26-34,780) pg/mL y PCR de 4.3 (0.49-175) mg/L, mientras que en el subgrupo de pacientes con el desenlace primario de mortalidad fue de 17.7 (\pm 3.3) %, 5 931 (1 118-23 451) pg/mL y 6.16 (0.49-112) mg/L, respectivamente. Se registraron 87 casos con HAP idiopática (70.2%), 22 de cardiopatía congénita (17.7%), 14 de enfermedades del tejido conectivo (11.3%) y 1 caso asociado a hipertensión portal (0.1%). Se realizó un seguimiento promedio de 3.1 años. La mortalidad registrada fue del 20.9%.

Conclusiones: Este estudio muestra que, en pacientes con el diagnóstico reciente de Hipertensión Arterial Pulmonar, el valor del Ancho de Distribución Eritrocitaria es un marcador de mal pronóstico asociado con mortalidad, independiente de otras variables y de la presencia o no de anemia. Se propone el valor de 16% como referencia para la toma de decisiones, el cual aumenta 3.7 veces el riesgo de presentar el desenlace primario de mortalidad.

1.0 ANTECEDENTES

1.0.1 MARCO TEÓRICO

Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP): Definición

La Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP) es una enfermedad progresiva definida por una presión arterial pulmonar media (PAPm) >25 mmHg en reposo, resultando en una elevación crónica de las resistencias vasculares pulmonares (RVP), falla cardíaca ventricular derecha (VD) y muerte prematura¹. De acuerdo a la más reciente clasificación, pacientes con HAP incluyen aquellos con hipertensión arterial pulmonar idiopática (HAPi), hipertensión pulmonar hereditaria (HAPh), hipertensión arterial pulmonar asociada a cardiopatías congénitas, enfermedad del tejido conectivo, virus de la inmunodeficiencia humana, hipertensión portopulmonar, esquistosomiasis y mutaciones genéticas en el gen que codifica el receptor tipo 2 de la proteína ósea morfogenética² (BMP2 por sus siglas en inglés), miembro de la superfamilia de factor de crecimiento transformador, que estos últimos se encuentra en 80% de los pacientes con HAP hereditaria y en 25% de los pacientes con HAPi.

El cambio patológico clave observado en la HAP es el remodelamiento de las arterias pulmonares precapilares, caracterizadas por el engrosamiento de la íntima, media y adventicia. Conforme la enfermedad progresa, aparece fibrosis de la íntima, así como también trombosis *in situ* y el desarrollo de las lesiones plexiformes características³. **A pesar del desarrollo de “terapias avanzadas” basadas** en anomalías de la función de las células endoteliales, la supervivencia aún sigue limitada⁴.

A continuación se muestra la clasificación clínica actual según Simonneau *et al.*⁵ de acuerdo al Quinto Simposio Mundial celebrado en Niza, Francia en febrero de 2013:

Clasificación clínica completa de la hipertensión pulmonar (actualizada de acuerdo a Simonneau et al⁵)

1. Hipertensión arterial pulmonar

1.1. *Idiopática*

1.2. *Heredable*

1.2.1. *Mutación en BMPR2*

1.2.2. *Otras mutaciones*

1.3. *Inducida por drogas y toxinas*

1.4. *Asociada con:*

1.4.1. *Enfermedad del tejido conectivo*

1.4.2. *Infección por el VIH*

1.4.3. *Hipertensión portal*

1.4.4. *Cardiopatías congénitas (tabla 6)*

1.4.5. *Esquistosomiasis*

1'. Enfermedad venooclusiva pulmonar/hemangiomas capilar pulmonar

1'.1. *Idiopática*

1'.2. *Heredable*

1'.2.1. *Mutación en EIF2AK4*

1'.2.2. *Otras mutaciones*

1'.3. *Inducida por drogas, toxinas y radiación*

1'.4. *Asociada con:*

1'.4.1. *Enfermedad del tejido conectivo*

1'.4.2. *Infección por el VIH*

1''. Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido

2. Hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatía izquierda

2.1. *Disfunción sistólica del ventrículo izquierdo*

2.2. *Disfunción diastólica del ventrículo izquierdo*

2.3. *Valvulopatías*

2.4. *Obstrucción del tracto de entrada/salida del ventrículo izquierdo congénita/adquirida y miocardiopatías congénitas*

2.5. *Estenosis congénita/adquirida de las venas pulmonares*

3. Hipertensión pulmonar secundaria a enfermedades pulmonares/hipoxia

3.1. *Enfermedad pulmonar obstructiva crónica*

3.2. *Enfermedad intersticial pulmonar*

3.3. *Otras enfermedades pulmonares con patrón mixto restrictivo y obstructivo*

3.4. *Trastornos respiratorios del sueño*

3.5. *Trastornos de hipoventilación alveolar*

3.6. *Exposición crónica a grandes alturas*

3.7. *Enfermedades del desarrollo pulmonar (tabla web 3)*

4. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica y otras obstrucciones de arterias pulmonares

4.1. *Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica*

4.2. *Otras obstrucciones de arterias pulmonares*

4.2.1. *Angiosarcoma*

4.2.2. *Otros tumores intravasculares*

4.2.3. *Arteritis*

4.2.4. *Estenosis congénita de arterias pulmonares*

4.2.5. *Parásitos (hidatidosis)*

5. Hipertensión pulmonar de mecanismo desconocido y/o multifactorial

5.1. *Trastornos hematológicos: anemia hemolítica crónica, trastornos mieloproliferativos, esplenectomía*

5.2. *Trastornos sistémicos: sarcoidosis, histiocitosis pulmonar, linfangioleiomiomatosis, neurofibromatosis*

5.3. *Trastornos metabólicos: enfermedades de depósito de glucógeno, enfermedad de Gaucher, trastornos tiroideos*

5.4. *Otros: microangiopatía trombótica tumoral pulmonar, mediastinitis fibrosante, insuficiencia renal crónica (con o sin diálisis), hipertensión pulmonar segmentaria*

BMPR2: gen del receptor de proteínas morfogenéticas óseas tipo 2; *EIF2AK4*: gen del factor de iniciación de la traducción de alfacinasa 4; *VIH*: virus de la inmunodeficiencia humana.

En la siguiente tabla se muestran diferentes definiciones hemodinámicas de HP según distintas combinaciones de valores de PAP, PEP, gasto cardiaco (GC), gradiente transpulmonar diastólico (GTPd) y RVP determinados en condiciones clínicas estables.

Definiciones hemodinámicas de la hipertensión pulmonar^a

Definición	Características ^b	Grupo clínico ^b
HP	PAPm \geq 25 mmHg	Todos
HP precapilar	PAPm \geq 25 mmHg PEP \leq 15 mmHg	1. Hipertensión arterial pulmonar 3. HP secundaria a enfermedades pulmonares 4. HP tromboembólica crónica 5. HP de mecanismo no aclarado o multifactorial
HP poscapilar	PAPm \geq 25 mmHg PEP $>$ 15 mmHg	2. HP secundaria a cardiopatía izquierda 5. HP de mecanismo desconocido o multifactorial
HP poscapilar aislada	GTPd $<$ 7 mmHg y/o RVP \leq 3 UW ^c	
HP combinada precapilar y poscapilar	GTPd \geq 7 mmHg y/o RVP $>$ 3 UW ^c	

GC: gasto cardiaco; GTPd: gradiente transpulmonar diastólico (PAP media – PEP media); PAPm: presión arterial pulmonar media; PEP: presión de enclavamiento pulmonar; HP: hipertensión pulmonar; RVP: resistencia vascular pulmonar; UW: unidades de Wood.

^aTodos los valores medidos en reposo. Véase también la sección 8.

En la siguiente tabla se muestra la clasificación clínica de la HP relacionada con cardiopatías congénitas para un mejor entendimiento:

Clasificación clínica de la hipertensión arterial pulmonar asociada con cardiopatías congénitas (actualizada según Simonneau et al⁵)

1. Síndrome de Eisenmenger

Incluye todos los grandes defectos intracardiacos o extracardiacos que comienzan con cortocircuitos sistemicopulmonares y progresan con el tiempo a un aumento importante de la RVP, así como inversión de la dirección del cortocircuito (pulmonar-sistémico) o cortocircuito bidireccional; se suelen asociar con cianosis, policitemia secundaria y afección multiorgánica

2. HAP asociada a cortocircuitos de predominio sistemicopulmonar

- Corregibles^a
- No corregibles

Incluye defectos moderados a grandes; la RVP está de leve a moderadamente aumentada, predomina aún el cortocircuito sistemicopulmonar, mientras que la cianosis en reposo no es un rasgo típico

3. HAP con defectos pequeños/casuales^b

Marcada elevación de la RVP en presencia de defectos cardiacos pequeños (habitualmente defectos del septo interventricular con diámetro efectivo medido por ecocardiograma $<$ 1 cm y defectos del septo interauricular con diámetro efectivo medido por ecocardiograma $<$ 2 cm) que no implican por sí mismos un incremento de la RVP; el cuadro clínico es muy similar al de la HAP idiopática. El cierre de estos defectos está contraindicado

4. HAP tras corrección del defecto

La cardiopatía congénita se ha corregido, pero la HAP persiste inmediatamente tras la corrección o recurre/se desarrolla meses o años después de la corrección en ausencia de lesiones hemodinámicas posquirúrgicas significativas

HAP: hipertensión arterial pulmonar; RVP: resistencia vascular pulmonar.

^aCon cirugía o procedimiento intravascular percutáneo.

^bEl tamaño hace referencia a pacientes adultos. En cualquier caso, incluso en adultos, el diámetro puede no ser suficiente para establecer la relevancia hemodinámica del defecto y también se debe tener en consideración el gradiente de presión, el grado y la dirección del cortocircuito y el cociente entre el flujo sistémico y el pulmonar (tabla 2 del anexo web).

HAP e Inflamación Crónica

Inflammare, es el origen latín de la palabra inflamación, una condición física que fue sin duda familiar a los antiguos griegos y egipcios. Sin embargo, no es hasta que Roman Aulus Celsus a quien se le acredita la descripción, en el primer siglo DC, de los cuatro signos cardinales de la inflamación, que consisten en ***rubor et tumor cum calore et dolore*** (enrojecimiento e inflamación con calor y dolor). Dos siglos después, Galeno promovió la visión humoral de la inflamación como parte potencial del proceso de sanación más que un mero proceso patológico, y propuso el quinto signo cardinal (***functio laesa*** o pérdida de la función)⁶, aunque también se le atribuye a Virchow en el siglo XIX⁷. Mientras que los primeros 4 signos cardinales en muchas patologías caracterizadas por inflamación pueden ser subclínicos y silentes, la inflamación descrita por Virchow es meramente patológica ya que conlleva pérdida de la función.

Una observación común de los especímenes histopatológicos y estudios de células circulantes y mediadores de estos pacientes con HAP es la presencia de inflamación. La inflamación ha sido definida como una serie compleja de interacciones entre factores solubles circulantes y mediadores de inflamación que pueden aparecer en respuesta a trauma, infección, isquemia, toxinas o daño autoinmune. Se conoce bien que estos estados inflamatorios promueven el desarrollo y progresión de enfermedad vascular sistémica, que afecta entre ellos a la vasculatura arterial pulmonar.

Actualmente no están del todo claros los mecanismos específicos de cómo es que la inflamación contribuye a la patogénesis de la HAP. Es posible que la inflamación pueda iniciar la remodelación vascular (***initial hit*** como se conoce en inglés), ser parte integral de la propagación de la misma (***second hit***), ó solo ser una respuesta reactiva a una remodelación en curso (fenómeno de observador ó ***bystander***). Disparadores o iniciadores de inflamación pueden ser infecciones, fármacos o toxinas. Se piensa que exista una relación entre un evento pro-inflamatorio y otros factores como lo es el BMPRII, el cual puede alterar el umbral para desencadenar

esta respuesta inflamatoria inicial como subsecuente. Cualquiera que sea la relación exacta, existe evidencia de la activación tanto del sistema inmune innato (macrófagos y monocitos) como del sistema adaptativo (receptores específicos de células T y B). Las citocinas y quimiocinas producidas pueden amplificar y propagar aún más el proceso inflamatorio y, por sí solas o a través de factores de crecimiento, resultar en procesos de remodelación vascular. La producción de autoanticuerpos por células B pueden favorecer un fenotipo apoptótico de células endoteliales.

HAP y Marcadores de Inflamación

En la HAP existe un incremento de los niveles tanto de citocinas séricas como tisulares, incluyendo IL-1, IL-6, CCL2/MCP-1, CCL5/RANTES y CXCL 1 ligando. Las células mononucleares de pacientes con HAP expresan niveles incrementados de receptores de citocinas comparados con individuos sanos. Niveles de ciertas citocinas, como IL-1, IL-6 y TNF -alfa, son predictores pronósticos de la enfermedad⁸. La proteína C reactiva (PCR), un marcador circulante de inflamación y daño tisular, se ha encontrado incrementado en pacientes con HAP, la cual correlaciona con severidad de la enfermedad, e incluso predictor de respuesta al tratamiento⁹.

Cracowski *et al.*¹⁰ en base a la Red Nacional Francesa de Hipertensión Pulmonar realizó un estudio de cohorte prospectiva multicéntrica de HAP idiopática, hereditaria y asociada a drogas o toxinas, con un seguimiento de 3 años y para los cuales se realizó un banco biológico (*biobank* en inglés) de plasma de los pacientes estudiados. Usando un modelo de riesgos proporcionales de Cox demostraron que los niveles incrementados de varias citocinas (IL-alfa, IL-1beta, TNF-alfa e IL-13) resultaron como predictores independientes de alta mortalidad. Sorprendentemente, el incremento de IL-6, la cual en estudios previos había mostrado ser también un predictor de mortalidad independiente, sólo mostró una tendencia no significativa. A pesar de limitaciones como tamaño de muestra pequeño, ser una cohorte con una predominancia inusual de hombres, y la

posibilidad de inestabilidad de citocinas por tiempo entre toma y análisis de la muestra, es un estudio que evaluó casos incidentes, por lo tanto, naïves al tratamiento. Este último punto de relevancia tomando en cuenta las diferencias en supervivencia entre casos incidentes y prevalentes de HAP. Este estudio demostró una acción bifásica de IL-6 tanto protectora como perjudicial en la hipertensión pulmonar.

Heresi et al.¹¹ utilizó también un llamado banco biológico de la Cleveland Clinic, donde obtuvo muestras de manera prospectiva de 76 pacientes con HAP, buscando demostrar una relación entre IL-6 circulante, proteína C reactiva (un biomarcador regulado por IL-6) y mortalidad. Este estudio difiere del realizado por Cracowski et al., en que este estudio presentó mayor prevalencia de pacientes femeninos, mayor heterogeneidad de pacientes al incluir a todas las HAP de grupo 1, y una gran parte de pacientes ya en tratamiento al momento de la toma de muestras. Usando un análisis de curva ROC, los investigadores demostraron que la IL-6 tuvo una mejor habilidad discriminatoria para predecir mortalidad en comparación con PCR. Usando un modelo multivariado, el género masculino, BNP e IL-6 fueron independientemente asociados con mortalidad. La combinación de la prueba de caminata de 6 minutos (6MWT) y la presión auricular derecha (PAD) en combinación con la IL-6 con corte de 5.6 pg/mL tuvo la habilidad óptima de separar sobrevivientes de los no sobrevivientes independientemente del nivel de BNP. Limitaciones del estudio fueron tamaño pequeño de la muestra, especialmente del grupo de mayor riesgo al separarlo en 3 grupos (PAD elevada, IL-6 elevada y 6MWT disminuida). Algo interesante de este artículo es que combina variables bioquímicas con variables clínicas, tomando en cuenta que en la actualidad no existe un predictor ideal de supervivencia, lo cual provee un entendimiento más global del paciente con HAP.

Ancho de Distribución Eritrocitaria (ADE): Definición

El ancho de distribución eritrocitaria (ADE) es una medida cuantitativa de anisocitosis, la variabilidad del tamaño de los eritrocitos circulantes¹². Este es un

parámetro ampliamente investigado y reportado en una biometría hemática completa. Sin embargo, su uso inicialmente fue limitado al abordaje diagnóstico de anemia y patologías hematológicas. El ADE es uno de los índices más confiables para diferenciar la anemia ferropénica y talasemia, ya que sus valores están incrementados en la primera

Un valor de ADE en rango de la normalidad puede ser utilizado para excluir aquellos casos donde la concentración de ferritina sérica no refleja de manera precisa las reservas de hierro debido a daño tisular severo, como en un proceso inflamatorio o neoplásico activo¹³. El tratamiento de la anemia ferropénica inicialmente produce incremento transitorio del ADE¹⁴, sin embargo, 3 meses después de suplementación exitosa de hierro mejora sus valores y los lleva a niveles de normalidad¹⁵, por lo que la disminución de sus valores conlleva un buen pronóstico en este grupo de pacientes.

ADE en Enfermedades Cardiovasculares

Recientemente se ha demostrado que el incremento en los valores de ADE es un fuerte predictor independiente para mortalidad y morbilidad aumentada en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica¹⁶, infarto al miocardio¹⁷, enfermedad vascular cerebral¹⁸, enfermedad arterial periférica¹⁹, cirugía de bypass²⁰ así como pacientes sometidos a angiografía coronaria²¹ e implantación de válvulas protésicas aórticas transcáteter (**TAVI** por sus siglas en inglés)²², entre otras. Por lo tanto, el ADE parece ser un predictor pronóstico independiente confiable en una amplia población de pacientes con patología cardiovasculares.

Se han propuesto múltiples mecanismos para la asociación entre ADE y desenlaces primarios enfermedades cardiovasculares. Estos mecanismos incluyen y no se limitan a: inflamación crónica, deficiencias nutricionales, inadecuada producción de eritropoyetina (EPO), alteraciones del metabolismo de lípidos y carbohidratos, estrés oxidativo²³ y disfunción renal²⁴. Ya que todos estos factores pueden influir en el ADE, es posible que una relación de estos mecanismos mencionados y los

desenlaces asociados en los estudios realizados hasta el momento, puedan reflejarse en los valores del ADE de manera integral. En diversos artículos se han descrito las razones por las cuales la elevación del ADE conlleva mal pronóstico en pacientes con enfermedades cardiovasculares.

ADE, Anemia y Alteraciones del Metabolismo del Hierro

En cuanto a la relación entre anemia, hierro y ADE en este grupo de pacientes, Bujak *et al.* (2015) expone que una elevación de ADE es independiente de los niveles de hemoglobina y confiere un mal pronóstico aún en ausencia de anemia. Salisbury et al. encontró que el mismo nivel de ADE elevado predice aparición de anemia al momento de la hospitalización en paciente con IAM y niveles de hemoglobina normales. Grammer et al. determinó que los niveles reducidos de hierro, independiente del valor de la hemoglobina incrementa el riesgo de aterosclerosis coronaria. Ponikowska et al. determinó que alteraciones en el metabolismo del hierro incrementan la mortalidad en paciente con cardiopatía isquémica y diabetes mellitus.

Adicionalmente la inflamación crónica resulta en alteraciones del metabolismo de hierro y disminuye tanto la producción, como la respuesta de la médula ósea ante la EPO, resultando en inhibición de la maduración eritrocitaria, migración acelerada de reticulocitos a la circulación periférica, hematopoyesis alterada y niveles incrementados de ADE. La anemia de la enfermedad crónica presenta niveles elevados de hepcidina e IL-6²⁵ que juegan un papel importante en la disminución de hemoglobina en enfermedades sistémicas, la misma IL-6 que Heresi et al. encontró como marcador de mal pronóstico en paciente con HAP. Tomando en cuenta que la PCR es un biomarcador modulado por IL-6, pudiera explicar los niveles elevados de ambos biomarcadores como marcadores de mal pronóstico en la HAP.

ADE y Alteraciones del Metabolismo de Lípidos

Se ha encontrado que los niveles elevados de ADE correlaciona con alteraciones del metabolismo de los lípidos. Tziakas *et al.*²⁶ describió la relación entre ADE y el colesterol en la membrana eritrocitaria (CEM por sus siglas en inglés). Niveles elevados de CEM son responsables para el deterioro de la capacidad del eritrocito de la deformación²⁷, lo cual afecta negativamente la supervivencia de los eritrocitos circulantes, lo cual resulta en un recambio acelerado y, por lo tanto, niveles de ADE aumentados.

Se ha descrito en la enfermedad arterial coronaria que una vez que el centro necrótico de la placa ateromatosa acumula eritrocitos, niveles elevados de CEM resulta en inestabilidad de la placa, lo cual sugiere que las células rojas también juegan un papel activo en la inestabilidad y ruptura de la placa que culmina en un síndrome coronario agudo²⁸. Las alteraciones de los lípidos de la membrana eritrocitaria provoca un deterioro del flujo sanguíneo a través de la microcirculación, este mecanismo podría explicar la relación entre el fenómeno de flujo lento en arterias coronarias epicárdicas sin estenosis significativas en pacientes sintomáticos²⁹.

La administración de estatinas ha demostrado disminución de niveles de ADE, disminución de los niveles de CEM y mejoría de los índices de la deformación del eritrocito, sin embargo, los estudios que se han realizado no han sido administradas el tiempo suficiente para demostrar cambios estadísticamente significativos, tomando en cuenta que la vida promedio del eritrocito es de 115 días³⁰.

ADE en Insuficiencia Cardíaca

La mayor cantidad de publicaciones de la relación del ADE con enfermedades cardiovasculares ha sido en asociación con la insuficiencia cardíaca crónica. Uno de los estudios más completos en este ámbito fue realizado por Zsolt Föhrhéc *et al.*³¹

en Helsinki, Finlandia con 195 pacientes con insuficiencia cardiaca (IC) con fracción de expulsión disminuida (FEVI <45%) con un seguimiento promedio de 14.5 meses, donde los desenlaces primarios fueron mortalidad de cualquier etiología y readmisión hospitalaria debido a deterioro de clase funcional caracterizado por datos de agudización de la IC. En estos pacientes se midieron 19 variables químicas, hematológicas y biomarcadores, las cuales fueron consideradas para un análisis y relación con parámetros clínicos. En este estudio se encontró que el ADE fue un predictor de mortalidad independiente del péptido natriurético cerebral porción N-terminal (HR 1.61 por cada 1 desviación estándar). Así como también se encontraron múltiples correlaciones entre ADE y biomarcadores de eritropoyesis inefectiva (hierro sérico, ferritina y receptor de transferrina soluble), inflamación (IL-6, receptor soluble de TNF tipo I y II, proteínas C reactiva y prealbúmina), malnutrición (colesterol total y albúmina), así como disfunción renal (creatinina, BUN). En el análisis de regresión múltiple, la relación más fuerte para ADE fue obtenida con el receptor de transferrina soluble, receptor soluble de TNF tipo I y II, y colesterol total. Por lo tanto, se concluye que las correlaciones de ADE con múltiples marcadores de inflamación, malnutrición, eritropoyesis inefectiva y disfunción renal pueden facilitar el entendimiento de cómo es que este biomarcador se asocia con desenlaces adversos en pacientes con insuficiencia cardiaca.

Posterior a la aparición de múltiples estudios y una incertidumbre en cuanto a la utilidad del ADE en la evaluación de paciente con IC, Yuan-Lan Huang *et al.*³² realizaron un meta-análisis y revisión sistemática para estimar el valor pronóstico del ADE en pacientes con IC. Se incluyeron 17 estudios de cohorte con un total de 18,288 pacientes con IC, 9 de ellos prospectivos, 4 retrospectivos y 4 análisis *post hoc*. Encontrando que el HR acumulado fue de 1.1 por cada incremento de 1% del ADE para mortalidad de cualquier etiología, sugiriendo que el riesgo de mortalidad aumenta 10% por cada incremento de 1% del valor basal del ADE.

Yuan-Lan Huang *et al.* establecieron que el ADE comparado con otros biomarcadores tradicionales como NT-pro-BNP, BNP y troponinas, utilizados como marcadores pronóstico en IC, tiene 3 ventajas:

- 1) Bajo costo, ya que el ADE se obtiene de la biometría hemática (BH) rutinaria que se solicita al ingreso de todo paciente con IC sin costo ocasional
- 2) ADE es un índice fácilmente adquirido, el cual puede ser realizado incluso en hospitales comunitarios de primer y segundo nivel de atención
- 3) La vida media del eritrocito es de 120-130 días, mayor que la vida media de los péptidos natriuréticos, teniendo menor predisposición a variaciones biológicas, haciendo a su vez más fácil la interpretación clínica que otros parámetros bioquímicos utilizando en el abordaje de la insuficiencia cardíaca.

Este estudio concluye que el ADE es un indicador efectivo para evaluación pronóstica de la insuficiencia cardíaca, así como debe servir como guía para un tratamiento más intensivo en este subgrupo de pacientes.

El mismo autor ha publicado estudios donde la administración de glucocorticoides en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES) ha logrado disminuir el nivel de ADE y parámetros tanto clínicos como bioquímicos³³.

1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

La Hipertensión Arterial Pulmonar es una patología que conlleva una morbi-mortalidad elevada, a pesar de la baja incidencia y prevalencia de pacientes con esta patología en la población en general, que se encuentra estimada en registros internacionales de 1.1 en un millón por año y 6.6 casos por millón respectivamente, **en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” (INICICH) representa un porcentaje importante de pacientes hospitalizados y en seguimiento en el servicio de Cardioneumología.**

El Ancho de Distribución Eritrocitaria (ADE) es un biomarcador ampliamente disponible en los registros de pacientes y que refleja la variabilidad en tamaño de los glóbulos rojos circulantes y que rutinariamente se reporta en la biometría hemática automatizada. En diversos estudios se ha demostrado como un predictor de mal pronóstico en patologías cardiovasculares como insuficiencia cardiaca con fracción de expulsión disminuida y en pacientes con cardiopatía isquémica, independientemente del nivel de hemoglobina o hematocrito, sin embargo, sólo existe 1 estudio a nivel internacional que evalúe la relación del ADE con Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP) y ninguno que haya validado esos resultados en nuestro país.

Al ser el INICICH un centro nacional de referencia de enfermedades cardiovasculares en México se decide realizar un estudio que evalúe la relación del ADE con mortalidad en HAP en nuestra población.

1.3 OBJETIVO DEL ESTUDIO

1.3.1 Objetivo Primario

Demostrar que la elevación del valor del Ancho de Distribución Eritrocitaria (ADE) es un predictor de mortalidad en pacientes con Hipertensión Arterial Pulmonar en nuestra población.

1.3.2 Objetivo Secundario

Evaluar la relación de otros marcadores bioquímicos, clínicos o hemodinámica con la mortalidad en pacientes con Hipertensión Arterial Pulmonar.

1.4 POBLACIÓN ESTUDIADA

Un total de 117 pacientes mayores de 18 años que ingresaron al servicio de **Cardioneumología del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”** en el periodo comprendido desde enero de 2011 hasta marzo de 2016 que egresaron con diagnóstico final de Hipertensión Arterial Pulmonar y que tuvieron medición al menos en una ocasión durante su internamiento de Ancho de Distribución Eritrocitaria.

1.5 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes mayores de 18 años
- Pacientes con diagnóstico de Hipertensión Pulmonar mediante cateterismo cardiaco

1.6 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Se excluyeron pacientes que no contaran con los datos de las variables evaluadas en el estudio.

1.7 TIPO DE ESTUDIO

Retrospectivo, Longitudinal, Observacional.

1.8 MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio longitudinal observacional en donde los pacientes fueron identificados de manera retrospectiva y registrados en una base de datos local al momento del diagnóstico mediante cateterismo cardíaco derecho. La fecha del cateterismo cardíaco fungió como la fecha de enrolamiento del presente estudio. La información fue recolectada en todos los pacientes de manera consecutiva, los pacientes eran vírgenes a tratamiento específico al momento del diagnóstico.

El diagnóstico de Hipertensión Pulmonar fue realizado en el servicio de Cardioneumología o Hemodinámica Invasiva, siendo definida como Presión Arterial Pulmonar media (PAPm) en reposo igual o mayor a 25 mmHg, Presión en Cuña Pulmonar (PCP) igual o menor a 15 mmHg y Resistencia Vasculares Pulmonares (RVP) mayor a 3 unidades Wood. Se incluyeron pacientes con HAP idiopática, hereditaria, asociada a fármacos, enfermedad del tejido conectivo, hipertensión portal, y cardiopatías congénitas con corto circuito de izquierda a derecha sin obstrucción del tracto de salida ventricular, de acuerdo a la clasificación más reciente de Hipertensión Pulmonar definida en el Quinto Simposio Internacional en Niza, Francia llevado a cabo en 2013.

En el abordaje inicial fueron descartadas patologías asociadas a hipertensión pulmonar de otros grupos como insuficiencia cardíaca con fracción de expulsión disminuida, disfunción diastólica significativa, enfermedad arterial coronaria, valvulopatías significativa, enfermedades pulmonares, tiroideas, hematológicas, entre otras especificadas en esta nueva clasificación.

Fueron recolectados parámetros clínicos como género, peso, talla, IMC; bioquímicos como creatinina, BUN, hemoglobina, hematocrito, plaquetas, ácido úrico, sodio, potasio, NT-pro-BNP, PCR y TnI (en los casos en donde se encontraron disponible); y hemodinámicos como presión aurícula derecha (PAD), presión sistólica de ventrículo derecho (PSVD), presión telediastólica de ventrículo derecho (D2VD), presión arterial pulmonar sistólica (PAPs), presión arterial

pulmonar diastólica (PAPd), presión arterial pulmonar media (PAPm), gasto cardiaco (GC), índice cardiaco (IC), resistencias vasculares pulmonares (RVP), encontrados en el expediente físico y/o electrónico de cada paciente.

El rango de referencia normal para el ADE en nuestro laboratorio fue de 11.5 – 14%, el del pro-péptido natriurético tipo B porción N-terminal (NT-pro-BNP) de 5 – 125 pg/mL, y proteína C reactiva (PCR) de 0 – 2.1 mg/L y troponina I (TnI) 0.1 – 0.16 ng/mL. Obesidad fue definida como un índice de masa corporal (IMC) igual o mayor a 30 kg/m², enfermedad arterial coronaria como estenosis significativa mayor a 50% mediante angiografía coronaria invasiva, cardiopatía isquémica como isquemia moderada-severa por métodos no invasivos (SPECT, ECOTT o RMN con estrés farmacológico con dobutamina o dipiridamol), disfunción diastólica como tipo pseudonormal o restrictiva, valvulopatía significativa como estenosis o insuficiencia valvular, subvalvular o supravalvular moderada a importante documentada por ECOTT o ECOTE.

Por cada defunción, la causa y fecha fueron documentadas en el acta de defunción realizadas, ya sea que hayan fallecido adentro o fuera del Instituto Nacional de **Cardiología “Ignacio Chávez” (INCICH)**.

1.9 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables categóricas se presentaron como frecuencia y porcentajes y se compararon con una chi-cuadrada de Pearson o prueba exacta de Fisher. Las variables numéricas se resumieron con promedio y desviación estándar o mediana con mínimo y máximo según la distribución.

La comparación se hizo con prueba de T para muestras independientes o U de Mann-Whitney de acuerdo a la distribución. El análisis univariado se realizó con una regresión logística para obtener el OR y sus intervalos de confianza.

El análisis multivariado se efectuó con el método de pasos ascendentes y se consideró significativa aquellas que tuvieron un valor menor de p de 0.05. Las variables numéricas con significancia estadística en el análisis multivariado se categorizaron, obteniendo el mejor punto de corte mediante una curva ROC.

El análisis estadístico de los datos obtenidos se realizó con el paquete estadístico *Statistical Package for Social Sciences (SPSS)* versión 20.0 para Macintosh (Chicago, IL. EEUU).

1.10 RESULTADOS

De los 124 pacientes estudiados, 81% fueron mujeres, 19% hombres. La edad promedio fue 43 años. En general, los pacientes tuvieron HAP severa con una PAPm media de 63.7 (± 21.2) mmHg, PAD media de 8.64 (± 6.6) mmHg, IC 3.1 (± 1.4) L/min/m² y RVP 934.7 (± 594) mmHg (11.69 ± 3.8 Wood). La media de ADE en la población total de HAP fue de 16.5 (± 3.4) %, de NT-pro-BNP 2,008 (26-34,780) pg/mL y PCR de 4.3 (0.49-175) mg/L, mientras que en el subgrupo de pacientes con el desenlace primario de mortalidad fue de 17.7 (± 3.3) %, 5 931 (1 118-23 451) pg/mL y 6.16 (0.49-112) mg/L, respectivamente. Se registraron 87 casos con HAP idiopática (70.2%), 22 de cardiopatía congénita (17.7%), 14 de enfermedades del tejido conectivo (11.3%) y 1 caso asociado a hipertensión portal (0.1%). Se realizó un seguimiento promedio de 3.1 años. La mortalidad registrada fue del 20.9%.

Variables Demográficas

Las variables demográficas basales fueron similares entre el grupo que presentó el desenlace final de mortalidad y el que no lo presentó. El promedio de edad de la población estudiada fue de 42.8 años. El promedio de estatura fue de 1.59 metros, peso de 64.6 kg e IMC 25.4 kg/m². El 81% de nuestra población correspondieron al género femenino (*Tabla 1*).

Tabla 1.

Variable	Total	Variables Demográficas		
		Sí	No	p
Edad (años)	42.8 (± 13.7)	41.1 (± 12.4)	43.3 (± 14.0)	0.471
Peso (kg)	64.6 (± 13.8)	62.0 (± 7.7)	65.3 (± 15.0)	0.269
Estatura (m)	1.59 (± 0.08)	1.58 (± 0.09)	1.59 (± 0.08)	0.749
IMC (kg/m ²)	25.4 (± 4.54)	24.6 (± 3.6)	25.5 (± 4.77)	0.378
Femenino	100 (81%)	23 (18%)	77 (62%)	0.500

Variables Hemodinámicas

Las 2 únicas variables que tuvieron una diferencia significativamente entre el grupo que presentó o no el desenlace primario fueron **Frecuencia Cardíaca** (86.9 latidos por minuto (lpm), 78.5 ± 8.21 lpm en el grupo con el desenlace primario y 88.7 ± 16.1 lpm en el que no lo presentaron) y **Presión Sistólica de Ventrículo Derecho**. El resto de variables fueron similares entre ambos grupos (*Tabla 2*).

Tabla 2.

<i>Variables Hemodinámicas</i>				
<i>Variable</i>	<i>Total</i>	<i>Sí</i>	<i>No</i>	<i>p</i>
<i>SvO₂ (%)</i>	63.1 (± 10.8)	62.5 (± 9.6)	63.3 (± 11.1)	0.761
<i>FC (lpm)</i>	86.9 (± 15.5)	78.5 (± 8.21)	88.7 (± 16.1)	0.005
<i>PAD (mmHg)</i>	8.64 (± 6.6)	10.9 (± 6.3)	8.2 (± 6.6)	0.087
<i>PSVD (mmHg)</i>	82.25 (± 37.4)	98.5 (± 37.5)	78.7 (± 36.6)	0.028
<i>D₂VD (mmHg)</i>	15.72 (± 13.9)	17.1 (± 9.8)	15.4 (± 14.66)	0.631
<i>PAPm (mmHg)</i>	63.7 (± 21.2)	64.6 (± 22.6)	63.5 (± 21.0)	0.084
<i>POAP (mmHg)</i>	7.86 (± 3.82)	8.38 (± 3.7)	7.75 (± 3.8)	0.495
<i>GC (L/min)</i>	5.5 (3.7)	4.97 (± 2.49)	5.67 (± 3.9)	0.433
<i>IC (L/min/m²)</i>	3.1 (± 1.4)	3.0 (± 1.6)	3.2 (± 1.36)	0.517
<i>TAS (mmHg)</i>	118 (± 19.3)	110.9 (± 13.9)	120.5 (± 19.9)	0.041
<i>TAD (mmHg)</i>	74.5 (± 12.3)	71.5 (± 7.42)	75.2 (± 13.1)	0.210
<i>RVP (dinas/cm/seg-5)</i>	934.7 (± 594)	716 (± 387)	981 (± 622.5)	0.063
<i>RVP (Wood)</i>	11.69 (± 3.8)	8.97 (± 4.8)	12.3 (± 7.7)	0.064

Variables Bioquímicas

Las variables obtenidas del Laboratorio Central del INCICh se observan en la *Tabla 3*, de las cuales resultaron con diferencia significativa las variables de ácido úrico, ADE, PCR y NT-pro-BNP. Ácido Úrico y ADE tuvieron una distribución Gaussiana por lo que se utilizó su promedio y desviación estándar con prueba paramétrica (T de *Student*), mientras que PCR y NT-pro-BNP no tuvieron distribución Gaussiana, por lo que se utilizó la mediana con mínimo y máximo con una prueba no paramétrica (U de Mann-Whitney).

- **Ácido Úrico.** se obtuvo un valor promedio de 6.66 ± 2.54 mg/dL, 7.8 ± 3.0 mg/dL para el grupo con desenlace primario y 6.34 ± 2.2 mg/dL para lo que no lo presentaron.
- **Ancho de Distribución Eritrocitaria.** se obtuvo un valor promedio de 16.5 ± 3.4 mg/dL, 17.7 ± 3.3 mg/dL para el grupo con desenlace primario y 16.1 ± 3.3 mg/dL para lo que no lo presentaron.
- **Proteína C Reactiva** con una mediana de 4.3 (rango de 0.49 a 175) mg/L, 6.16 (0.49 a 112) mg/dL para los que fallecieron y 3.27 (0.52 a 175) mg/dL para los sobrevivientes.
- **NT-pro-BNP** con una mediana de 2,008 (rango de 26 a 34,780) pg/mL, 5,931 (1,118 a 23,451) mg/dL para los que fallecieron y 1,517 (26 a 34,780) pg/mL para los sobrevivientes.

Tabla 3.

Variable	Variables Bioquímicas			
	Total	Sí	No	p
Hb (g/dL)	14.9 (± 2.59)	14.4 (± 2.7)	15.1 (± 2.5)	0.267
Hct (%)	45.5 (± 8.19)	44.0 (± 8.2)	45.9 (± 8.1)	0.276
Plaquetas	171.6 (± 76.1)	153.5 (± 55.0)	176.7 (± 80.4)	0.162
Creatinina (mg/dL)	0.92 (± 0.23)	0.93 (± 0.2)	0.91 (± 0.24)	0.619
BUN (mg/dL)	17.3 (± 8.07)	17.9 (± 8.4)	17.2 (± 8.0)	0.709
Ácido úrico (mg/dL)	6.66 (± 2.54)	7.8 (± 3.0)	6.34 (± 2.2)	0.023
Sodio (mEq/L)	138.9 (± 4.4)	139.1 (± 3.9)	138.9 (± 4.5)	0.839
Potasio (mEq/L)	4.2 (± 0.58)	4.2 (± 0.45)	4.2 (± 0.61)	0.967
ADE (%)	16.5 (± 3.4)	17.7 (± 3.3)	16.1 (± 3.3)	0.043
PCR (mg/L)*	4.3 (0.49-175)	6.16 (0.49-112)	3.27 (0.52-175)	0.016
NT-pro-BNP (pg/mL)*	2,008 (26-34,780)	5,931 (1,118-23,451)	1,517 (26-34,780)	<0.001
Troponina I (ng/mL)*	0.1 (0.01-8.88)	0.1 (0.01-0.26)	0.1 (0.01-8.88)	0.591
Lactato (mg/mL)*	1.1 (0.1-8.7)	1.1 (0.1-6.6)	0.1 (0.1-8.7)	0.491

*Variables con distribución no Gaussiana.

Análisis Univariado

Al realizar la regresión logística se mantuvieron con diferencia significativa todas la variables observadas con prueba de T de Student o U de Mann-Whitney, excepto

Resistencia Vascular Pulmonar y Presión de Aurícula Derecha como se muestra en la *Tabla 4*.

Tabla 4.

<i>Análisis Univariado</i>			
<i>Variable</i>	<i>OR</i>	<i>IC 95%</i>	<i>p</i>
<i>Ácido úrico</i>	1.26	1.06 - 1.50	0.009
<i>PCR >3 mg/mL</i>	3.03	1.12 - 8.16	0.028
<i>ADE >16%</i>	3.74	1.45 - 9.67	0.005
<i>NT-pro-BNP >3000</i>	4.64	1.89 - 11.43	0.001
<i>FC <80 lpm</i>	5.56	2.19 - 13.16	<0.001
<i>PSVD</i>	1.02	1.01 - 1.03	0.0032
<i>TAS</i>	0.96	0.93 - 0.03	0.034
<i>RVP</i>	1.08	0.99 - 1.17	0.068
<i>PAD</i>	1.06	0.92 - 1.13	0.091

Análisis Multivariado

Se crearon múltiples combinaciones con las variables que en el análisis univariado resultaron con significancia estadística, encontrando 2 modelos en los cuales al realizar un análisis por curva ROC tuviera el mejor desempeño diagnóstico.

El *primer modelo* incluye ADE >16%, NT-pro-BNP >3000 pg/mL y FC <80 lpm, con los cuales se obtuvo un área bajo la curva de 0.823 con un valor de p <0.0001.

El *segundo modelo* se realizó sin utilizar ADE que incluyó NT-pro-BNP pg/mL, FC <80 lpm y AU >7 mg/dL obteniendo un área bajo la curva discretamente superior al primer modelo, con un valor de 0.832, con mismo valor de p <0.0001.

Tabla 5.

		<i>Análisis Multivariado</i>					
<i>Modelo</i>	<i>Variable</i>	<i>x2**</i>	<i>Prueba HL*</i>		<i>curva ROC</i>		
			<i>GL</i>	<i>p</i>	<i>Área</i>	<i>IC 95</i>	<i>p</i>
1	<i>ADE + NTproBNP 3000 + FC <80</i>	3.34	5	0.647	0.823	0.735 - 0.911	<0.0001
2	<i>NTptBNP + FC <80 + AU >7</i>	7.52	8	0.482	0.832	0.758 - 0.917	<0.0001

* *Prueba de Hosmer-Lemeshow.* ** *Chi-cuadrada*

Punto de Corte para ADE en 16%

Usando coordenadas de la curva ROC con punto de corte de ADE en 16% se obtuvo el mejor rendimiento diagnóstico con una *sensibilidad* y *especificidad* de 74.1% y 60.8% respectivamente. Con este valor se obtuvo un área bajo la curva ROC de 0.654, con un valor de $p < 0.014$ y con IC del 95% con límites inferior y superior de 0.540 y 0.768, respectivamente.

Se muestran en seguida 3 tablas que analizan con más detalle la significancia de utilizar un punto de corte para ADE de 16%:

1. **Tabla de Contingencia:** se muestran los pacientes según el punto de corte para ADE de 16% que presentaron el desenlace primario (defunción).
2. **Pruebas de Chi-Cuadrado:** se muestra la significancia estadística por diferentes pruebas de chi-cuadrado para esta variable, las cuales resultaron en todas ellas con significancia ($p < 0.05$).
3. **Estimación de Riesgo:** se muestra el OR y RR obtenidos, ocupando un IC 95% presentan valores que no superan la unidad. Estimando un riesgo aumentado 3.7 y 2.8 veces comparado con los pacientes que tuvieron un valor $< 16\%$.

Tabla 6.

		Defunción		Total	
		Sí	No		
ADE	> 16 %	Recuento	20	42	62
		% dentro de ADE cat	32,3%	67,7%	100,0%
		% dentro de Defunción	74,1%	43,3%	50,0%
	< 16 %	Recuento	7	55	62
		% dentro de ADE cat	11,3%	88,7%	100,0%
		% dentro de Defunción	25,9%	56,7%	50,0%
Total	Recuento	27	97	124	
	% dentro de ADE cat	21,8%	78,2%	100,0%	
	% dentro de Defunción	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabla 7.

<i>Pruebas de chi-cuadrado</i>			
	Valor	GL	p
Chi-cuadrado de Pearson	8,002^a	1	,005
Corrección por continuidad^b	6,818	1	,009
Razón de verosimilitudes	8,274	1	,004
Asociación lineal por lineal	7,937	1	,005
N de casos válidos	124		

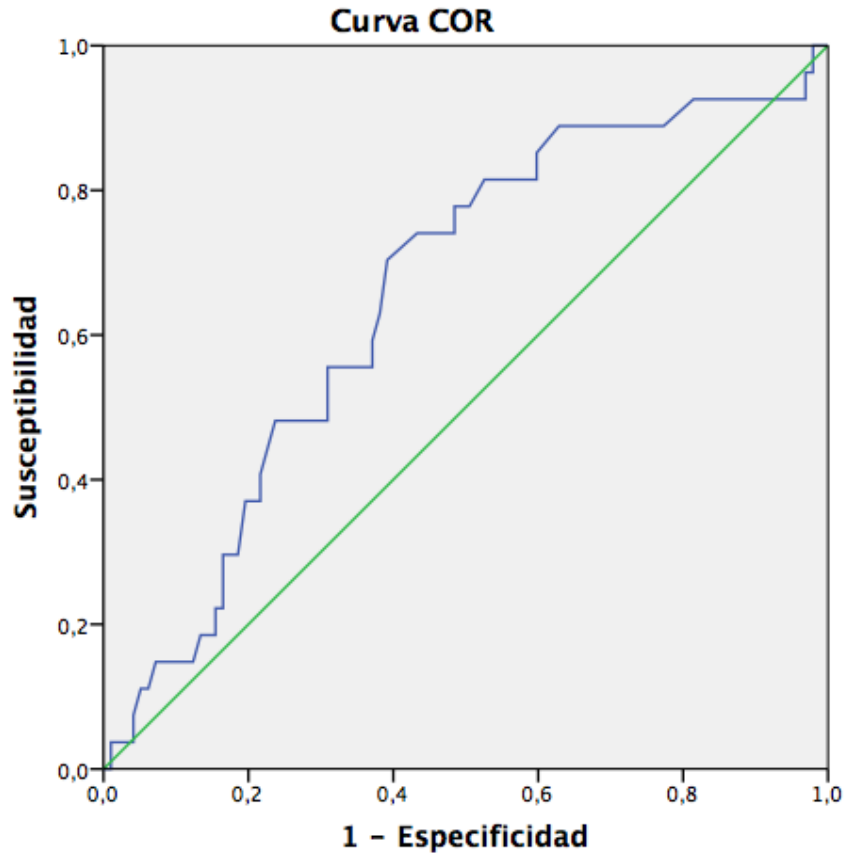
Tabla 8.

<i>Estimación de Riesgo</i>			
		IC al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para ADE	(OR)		
cat (> 0 = 16 / < 16)	3,741	1,447	9,673
Para la cohorte Defunción = si	(RR)		
	2,857	1,303	6,267
Para la cohorte Defunción = no	,764	,629	,927
N de casos válidos	124		

En seguida se muestran en los Gráficos 1 a las curvas ROC para variables individuales que resultaron significativas en el modelo *univariado* y que se incluyeron en los 2 modelos *multivariados* que se crearon, donde se puede observar los valores del área bajo de curva de cada uno de ellos:

Gráfico 1.

Ancho de Distribución Eritrocitaria



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Área bajo la curva

Variables resultado de contraste: Ancho de distribución de eritrocitos (%)

Área	Error típ. ^a	Sig. asintótica ^b	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
,654	,058	,014	,540	,768

Terciles ADE

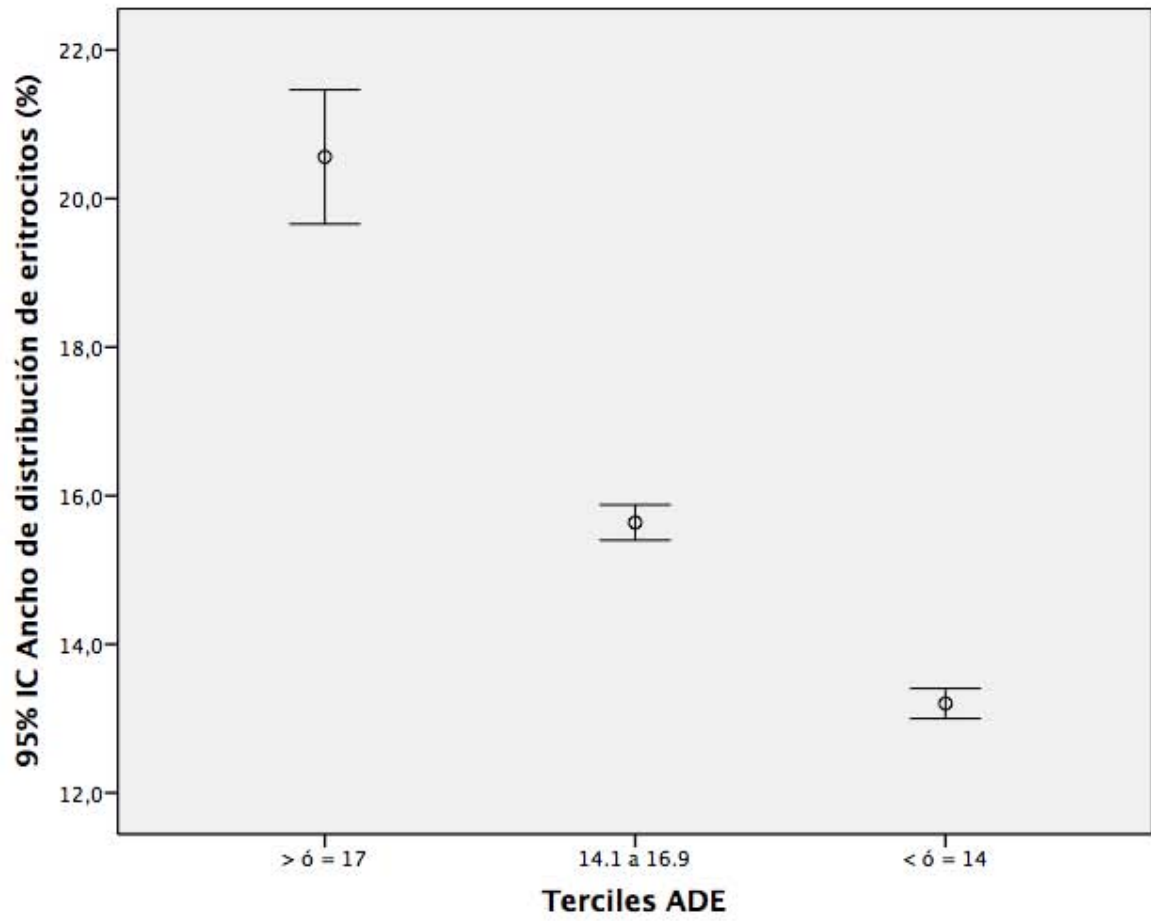
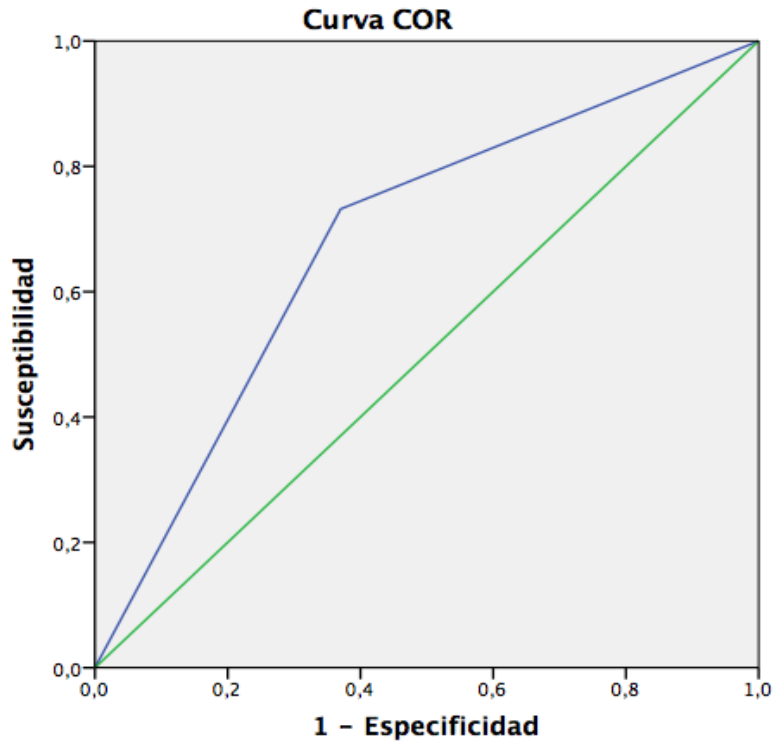


Gráfico 2.

NT-pro-BNP



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

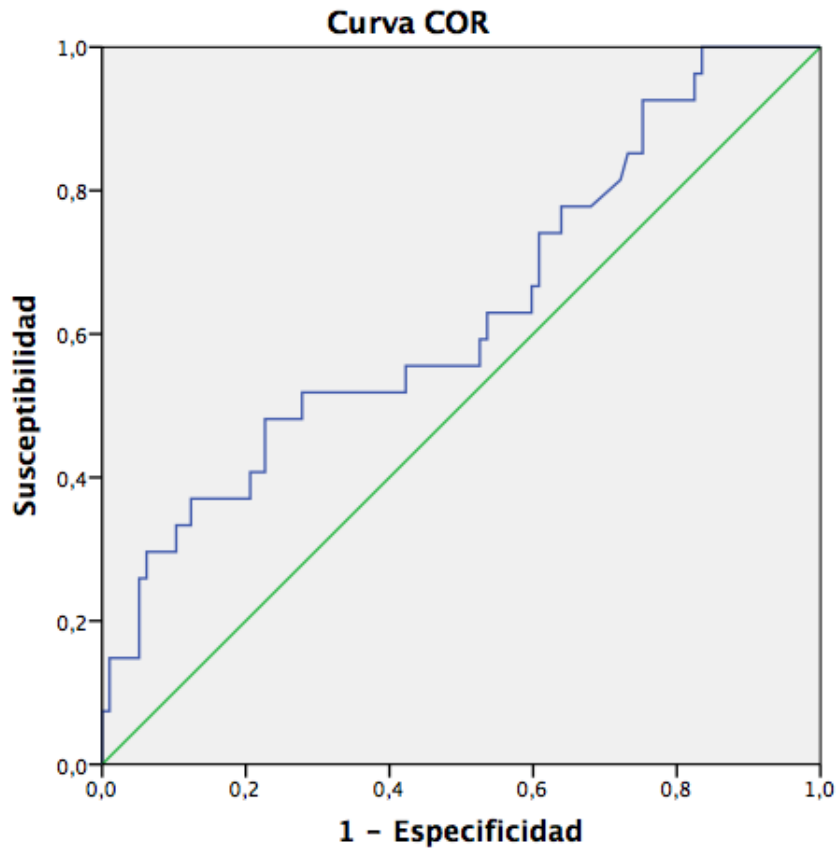
Área bajo la curva

Variables resultado de contraste: NT-pro-BNP

Área	Margen Error	Valor de p	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
,681	,060	,004	,563	,799

Gráfico 3.

Ácido Úrico



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Área bajo la curva

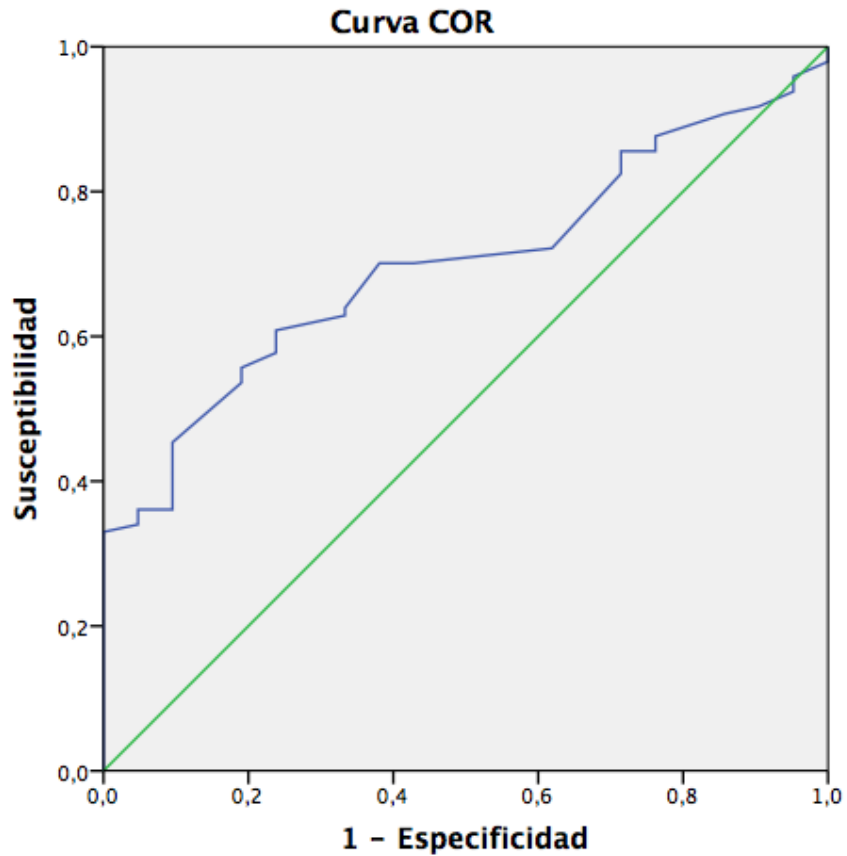
Variables resultado de contraste: Ácido úrico (mg/dl)

Área	Margen Error	Valor de p	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
,632	,063	,036	,509	,756

Gráfico 4.

Frecuencia Cardíaca <80 lpm

(Se 63.9% y Esp 66.6%)



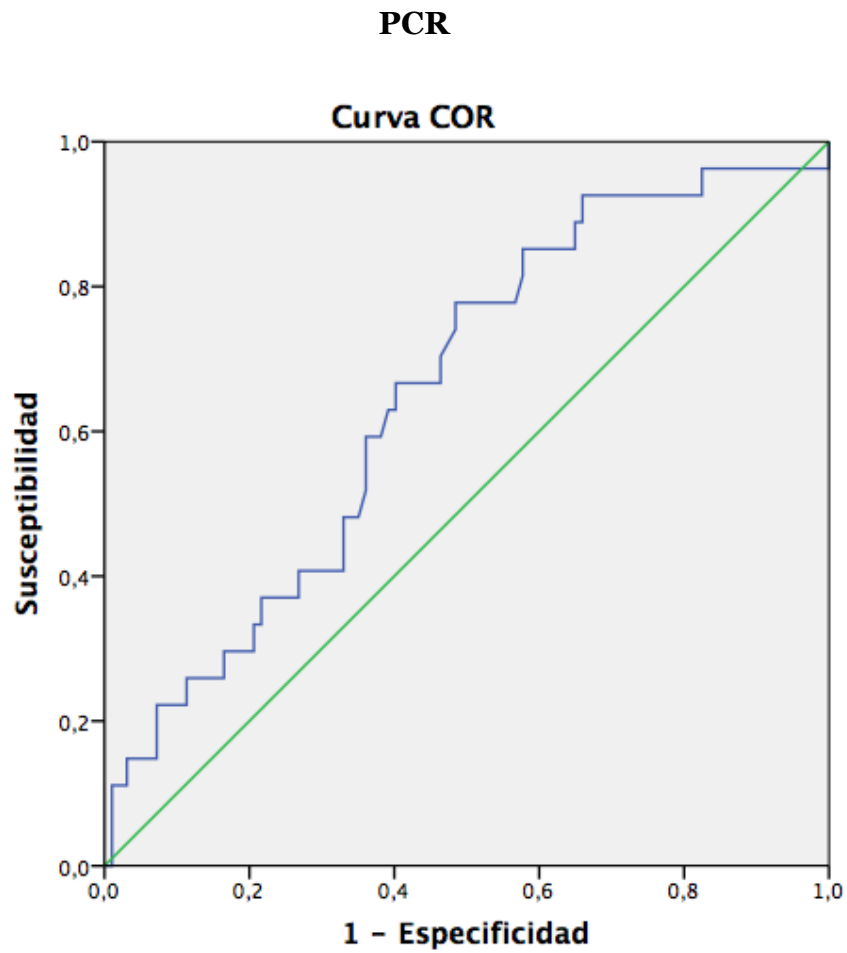
Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Área bajo la curva

Variables resultado de contraste: FC

Área	Margen Error	Valor de p	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
,700	,051	,004	,599	,801

Gráfico 5.

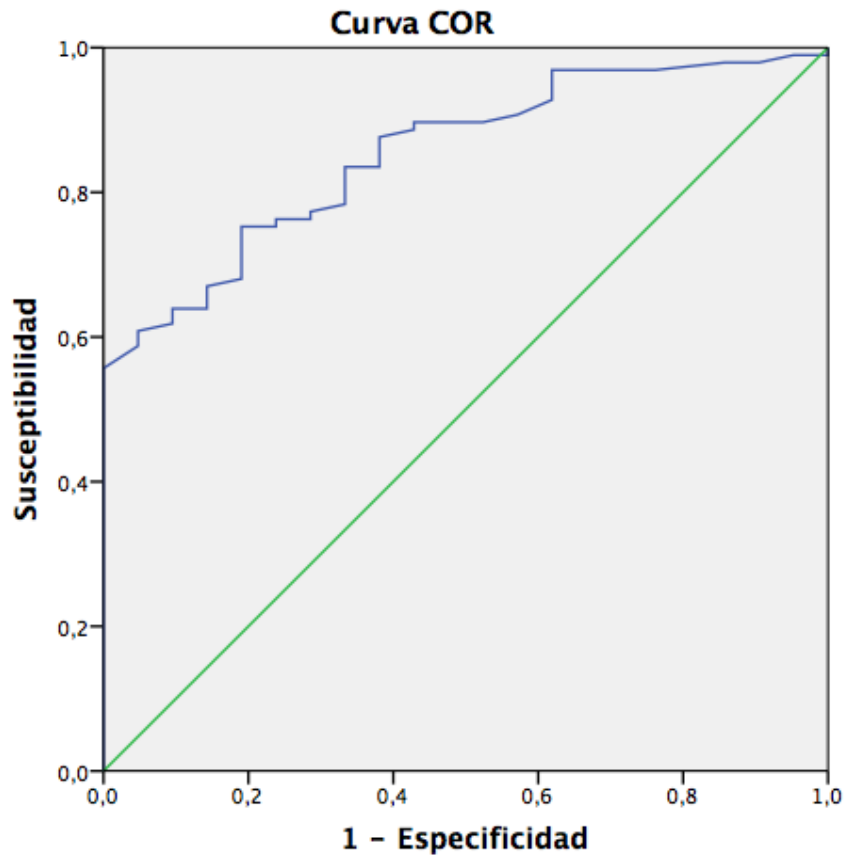


Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Área bajo la curva				
Variables resultado de contraste: PCR				
Área	Margen Error	Valor de p	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
,652	,057	,016	,539	,764

Gráfico 6.

Multivariado ADE 16%+ NT-pro-BNP 3000 pg/mL + FC <80 lpm

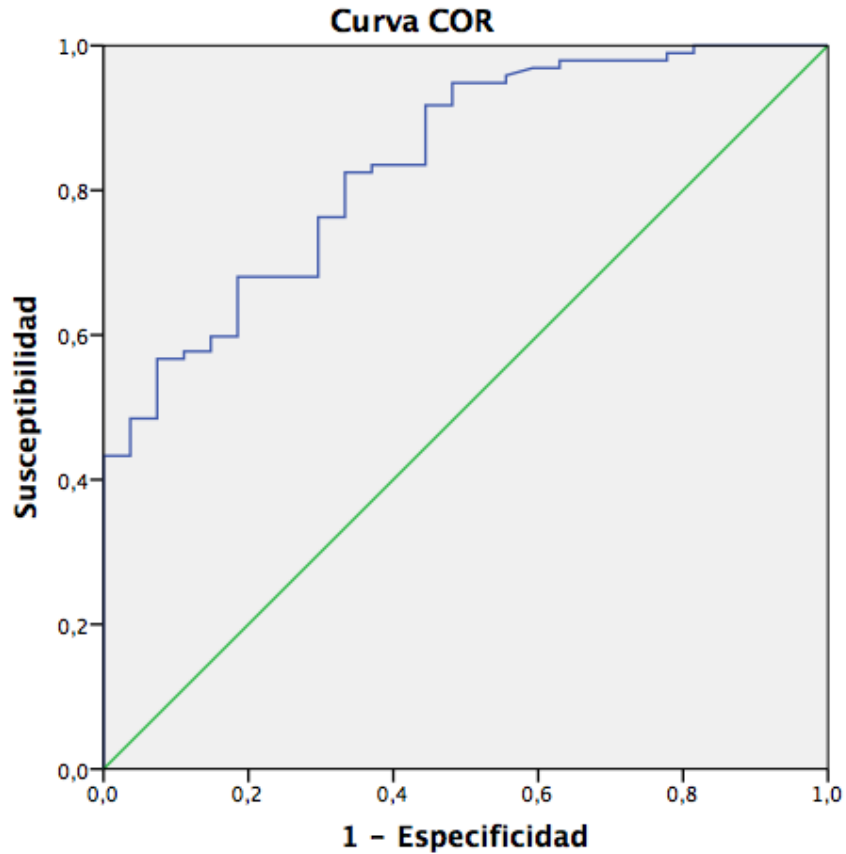


Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Área bajo la curva				
Variables resultado de contraste: ADE + NT-pro-BNP + FC				
Área	Margen Error	Valor de p	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
,823	,045	,000	,735	,911

Gráfico 7.

Multivariado ADE >16% + NT-pro-BNP >3000 pg/mL + AU >7 mg/dL



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Área bajo la curva				
Variables resultado de contraste: ADE + NT-pro-BNP + AU				
Área	Margen Error	Valor de p	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
,838	,040	,000	,758	,917

1.11 DISCUSIÓN

En esta cohorte retrospectiva de 124 pacientes del Instituto Nacional de **Cardiología “Ignacio Chávez”**, se encontró que el ADE elevado fue independientemente asociado con mortalidad incrementada en pacientes con HAP. Este estudio en pacientes con HAP con o sin falla ventricular derecha es complementario a la información reciente ya disponible en cuanto a la utilidad pronóstica del ADE en enfermedades cardiovasculares.

A diferencia de los estudios en poblaciones con enfermedad arterial coronaria, paciente sometidos a cateterismo cardiaco, cirugías de revascularización coronaria e insuficiencia cardiaca, y en concordancia con el estudio realizado por Hampole *et al.*, el ADE en pacientes con hipertensión pulmonar (HP) significativa se encuentra con mayor elevación comparativa que en pacientes sin HP.

No hubo ninguna asociación o correlación del ADE con variables hemodinámicas que previamente se han encontrado alteradas en HAP y se han relacionado con mal pronóstico. Lo cual habla de que la relación entre ADE y mortalidad en este grupo poblacional no es causado sólo por alteraciones hemodinámicas sino como un conjunto de factores de riesgo que juegan un papel en el inicio, progresión y perpetuación de la enfermedad. Esto habla de que las alteraciones hemodinámicas pudieran ser más la expresión final a los cambios moleculares y ultra estructurales que ocurren en la HAP, que las causantes de la misma. Así mismo el ADE nos puede hablar del estado general del paciente, no solo a nivel pulmonar, sino a un nivel más amplio: nutricional, oxidativo, inflamatorio, de disfunción de órganos críticos como riñón, corazón, pulmón y médula ósea, e incluso del riesgo de mortalidad a corto y mediano plazo.

El ADE puede ser visto como la manifestación y culminación de una compleja interacción de múltiples procesos fisiopatológicos que ocurren en una enfermedad tan compleja como lo es la HAP. Al tener una variabilidad restringida lo hace un marcador confiable independientemente de la presencia o no de anemia, a pesar de

que se ha demostrado que esta es un marcador independiente ya documentado de mal pronóstico en múltiples enfermedades cardiovasculares. Otras ventajas de utilizar el ADE son: su bajo costo, su reproducibilidad y su disponibilidad en todos los niveles de atención sanitaria, ya que el ADE es fácilmente obtenible de una BH completa que se puede realizar en todo paciente hospitalizado, además de la variabilidad reducida ya mencionada. Esto es de especial importancia en un sistema de salud como el nuestro en donde no se encuentran disponibles en todas las regiones laboratorios con suficientes recursos tecnológicos y económicos para medición de citocinas, interleucinas o marcadores específicos de inflamación o estrés oxidativo de manera seriada en un patología de baja incidencias y prevalencia.

Mediante análisis de curvas de ROC se pudo encontrar un punto de corte para el ADE el cual tuviera el mejor desempeño diagnóstico, tanto de sensibilidad como de especificidad, con esto no solo se determinó que el ADE es un marcador de mal pronóstico con significancia estadística, sino aumentado aplicabilidad clínica al determinar un punto de corte específico (16%). El hallazgo de este marcador pronóstico podría ser aditivo a los marcadores pronósticos de registros internacionales ya conocidos, como lo es el registro francés y el estadounidense publicados ambos en 2010. El primero publicado por Humbert *et al.*³⁴ encontró 7 variables relacionadas con mortalidad: género masculino, edad >63 años, CF I/II, 6MWT, PAD, GC e IC. Mientras que Benza *et al.*³⁵ en el registro REVEAL encontró las siguientes 13 variables: HAP asociada a enfermedad de tejido conectivo y familiar, falla renal, >60 años, CF III/IV, FC >92 lpm, TAS <110 mmHg, 6MWT <165 m, BNP >180, DLCO <32%, PAD >20 mmHg, PVR >32 Wood y derrame pericárdico. En el presente estudio se encontraron las siguientes 7 variables relacionadas de manera significativa con mortalidad: ácido úrico >7 mg/dL, PCR >3 mg/mL, ADE >16%, NT-pro-BNP >3000, FC <80 lpm, PSVD y TAS. Esto nos hace ver que si bien comparten algunas de ellas, también existen diferencias importantes, y esto es que si bien ambos registros internacionales usaron variables clínicas, bioquímicas y hemodinámicas, no usaron entre sus variables estudiadas marcadores de inflamación como en este estudio, en los cuales de incluyeron ADE y

PCR, o como en otros estudios interleucinas y citocinas. Esto probablemente refleja los cambios dinámicos en cuanto al entendimiento de la fisiopatología de la HAP, lo cual representa una fortaleza de este estudio.

Es interesante que en nuestro estudio el tener una FC <80 lpm presentó 5.5 veces más riesgo del desenlace primario en comparación de los que tuvieron FC mayores y al realizar una curva ROC tuvo un desempeño similar e incluso discretamente mejor que el ADE, NT-pro-BNP y PCR. Una explicación a este hallazgo podría ser una incompetencia cronotrópica presente en pacientes con una severidad y progresión mayor de la enfermedad, tomando en cuenta la sobrecarga de presiones en cavidades derechas, falla ventricular derecha y dilatación de aurícula derecha encontradas frecuentemente en estos pacientes. Este hallazgo es contrario a lo encontrado el registro REVEAL, donde a la inversa de nuestros pacientes, una FC > 82 lpm aumentó el riesgo de mortalidad. Esto abre la posibilidad de estudios subsecuentes donde se analicen estos factores como objetivos primarios.

Este estudio también demostró que el ADE tiene un rendimiento diagnóstico similar a los observados con NT-pro-BNP y PCR, marcadores pronósticos independientes ya conocidos para HAP. El primero como subrogado indirecto de la sobrecarga de presión en cavidades derechas por las altas resistencia vasculares pulmonares, y el segundo, como un marcador de inflamación y regulado por IL-6, una de las interleucinas más estudiadas y relacionadas con pronóstico en HAP. Por lo que se corrobora y se valida en este estudio la importancia de estos biomarcadores en nuestra población.

En el análisis multivariado se obtuvieron 2 modelos, el primero que incluía ADE, NT-pro-BNP y FC, y el segundo un modelo libre de ADE, que además de incluir NT-pro-BNP y FC, toma en cuenta el ácido úrico con valor de corte de 7 mg/dL. Esto abre también la posibilidad de validar estos modelos diagnósticos como discriminadores adecuados de pacientes con pronóstico más sombrío, y con ello la posibilidad de aplicar terapias duales y triples como tratamiento inicial, incluso en

pacientes naïves. Estos modelos se podrían comparar con los reportados en los registros francés y estadounidense ya mencionados.

La mortalidad hallada en este estudio con un seguimiento promedio de 3.1 años fue del 20.9%, lo cual comparado con el registro REVEAL en donde la tasa de supervivencia a 1 y 3 años fue del 87.7 y 72.1%, pareciera ser similar e incluso menor. Esto puede explicarse de diversas maneras, una de ellas es que el registro REVEAL inició enrolamiento de sus pacientes en mayo de 2006 y sus resultados publicados en 2010, mientras que los datos obtenidos de presente estudio comenzó en 2011 y culminó 2016, probablemente reflejando el avance en cuanto a la terapéutica específica en HAP. La causa de defunción más frecuente fue progresión de la enfermedad asociada a insuficiencia cardíaca derecha, presente en el 57% de los pacientes con desenlace primario.

Las áreas de oportunidad y limitaciones del presente estudio sería la ausencia de información completa en cuanto a la evaluación funcional de los pacientes, ya sea con prueba de caminata de 6 minutos como con pruebas de consumo de oxígeno y ejercicio cardiopulmonar. Así mismo se puede ampliar la selección de variables para evaluar estado nutricional con albúmina, pre-albúmina, linfocitos, transferrina, proteína ligada al retinol, entres otros. Estudiar también la asociación de severidad de HAP, ADE y perfil de lípidos completo tomando en cuenta las alteraciones encontradas el metabolismo de lípidos en estos pacientes. La naturaleza retrospectiva de la cohorte al mismo tiempo es una limitación como una ventaja, en primera instancia por la naturaleza incontrolable de la misma, sin embargo, aporta información valiosa acerca de las características basales de una población, patrones de abordaje terapéutico y desenlaces en un ambiente real y no controlado.

1.12 CONCLUSIÓN

Este estudio muestra que, en pacientes con el diagnóstico reciente de Hipertensión Arterial Pulmonar, el valor del Ancho de Distribución Eritrocitaria es un marcador de mal pronóstico asociado con mortalidad, lo que proporciona una mejoría en la discriminación de riesgo, independiente de otras variables y de la presencia o no de anemia, por lo que resulta aconsejable evaluar la inclusión de este marcador tanto en los modelos de riesgo como en la estratificación pronóstica en la práctica clínica habitual. Se propone el valor de 16% como referencia para la toma de decisiones, el cual aumenta 3.7 veces el riesgo de presentar el desenlace primario de mortalidad, en comparación con los que tienen un valor menor.

1.13 BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Rubin LJ. Pulmonary arterial hypertension. *Proc Am Thorac Society*. 3 (1): 111-115, 2006.
- ² Machado RD, Aldred MA, James V, et al. Mutations of the TGF-beta type II receptor BMPR2 in pulmonary arterial hypertension. *Hum Mutat*. 2006; 27 (2): 121 - 132.
- ³ Tuder RM, Groves B, Badesch DB, et al. Exuberant endothelial cell growth and elements of inflammation are present in plexiform lesions of pulmonary hypertension. *Am J Pathol* 1994; 144: 275–85.
- ⁴ Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation*. 2010 ; 122 (2): 156 – 163.
- ⁵ Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Krishna Kumar R, Landzberg M, Machado RF, Olschewski H, Robbins IM, Souza R. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:D34–D41.
- ⁶ Rather LJ. Disturbance of function (functio laesa): the legendary fifth cardinal sign of inflammation, added by Galen to the four cardinal signs of Celsus. *Bull NY Acad Med* 1971; 47: 303–22.
- ⁷ Heidland A, Klassen A, Rutkowski P, et al. The contribution of Rudolf Virchow to the concept of inflammation: what is still of importance? *J Nephrol* 2006; 19: Suppl. 10, S102–S109.
- ⁸ Humbert M, Monti G, Brenot F, et al. Increased interleukin-1 and interleukin-6 serum concentrations in severe primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1628–1631.
- ⁹ Quarck R, Nawrot T, Meyns B, Delcroix M. C-reactive protein: a new predictor of adverse outcome in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53 (14); 1211-1218.
- ¹⁰ Cracowski J-L, Chabot F, Labare`re J, et al. Proinflammatory cytokine levels are linked to death in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2014; 43: 915–917.

-
- ¹¹ Heresi GA, Aytakin M, Hammel JP, et al. Plasma interleukin-6 adds prognostic information in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2014; 43: 912–914.
- ¹² Morris M, Davey FR. Basic examination of blood. Clinical diagnosis and management by laboratory methods, 20th Edition. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2001.
- ¹³ van Zeben D, Bieger R, van Wermeskerken RK, et al. Evaluation of microcytosis using serum ferritin and red blood cell distribution width. *European Journal of Haematology* 1990;44:106-9.
- ¹⁴ Aslan D, Gumruk F, Gurgey A, et al. Importance of RDW value in differential diagnosis of hypochrome anemias. *Am J Hematol* 2002; 69:31-3.
- ¹⁵ Akarsu S, Taskin E, Yilmaz E, et al. Treatment of iron deficiency anemia with intravenous iron preparations. *Acta Haematol* 2006; 116:51-7.
- ¹⁶ Felker GM, Allen LA, Pocock SJ, et al. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure: data from the CHARM Program and the Duke Databank. *J Am Coll Cardiol* 2007;50: 40-7.
- ¹⁷ Skjelbakken T, Lappegård J, Ellingsen TS, Barrett-Connor E, Brox J. Red cell distribution width is associated with incident myocardial infarction in a general population: the Tromsø Study. *J Am Heart Assoc.* 2014 Aug 18;3(4)
- ¹⁸ Ani C, Ovbiagele B. Elevated red blood cell distribution width predicts mortality in persons with known stroke. *J Neurol Sci* 2009; 277:103-8.
- ¹⁹ Y Wen. high red blood cell distribution width is closely associated with risk of carotid artery atherosclerosis in patients with hypertension. *Exp Clin Cardiol* 2010;15(3):37-40.
- ²⁰ Warwick R, Mediratta N, Shaw M. Red cell distribution width and coronary artery bypass surgery. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 43 (2013) 1165–1169.
- ²¹ Cavusoglu E, Chopra V, Gupta A, et al. Relation between red blood cell distribution width (RDW) and all-cause mortality at two years in an unselected population referred for coronary angiography. *International Journal of Cardiology* 2009.

²² Aung N, Dworakowski R, Byrne J, Alcock E, Deshpande R. Progressive rise in red cell distribution width is associated with poor outcome after transcatheter aortic valve implantation. *Heart* 2013;99:1261–1266.

²³ **J. S. Friedman, M. F. Lopez, M. D. Fleming et al., “SOD2-deficiency anemia: protein oxidation and altered protein expression reveal targets of damage, stress response, and antioxidant responsiveness,”** *Blood*, vol. 104, no. 8, pp. 2565–2573, 2004.

²⁴ G. Lippi, G. Targher, M. Montagnana, G. L. Salvagno, G. Zoppini, and G. C. Guidi, “**Relationship between red blood cell distribution width and kidney function tests in a large cohort of unselected outpatients,**” *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, vol. 68, no. 8, pp. 745–748, 2008.

²⁵ **Gombos, G. Borgulya, Z. Pozsonyi, Z. Proh’aszka, and L. J’anoskuti, “Red cell distribution width in heart failure: prediction of clinical events and relationship with markers of ineffective erythropoiesis, inflammation, renal function, and nutritional state,”** *American Heart Journal*, vol. 158, no. 4, pp.659–666, 2009.

²⁶ D. Tziakas, G. Chalikias, A. Grapsa, T. Gioka, I. Tentes, and S. Konstantinides, “**Red blood cell distribution width—a strong prognostic marker in cardiovascular disease—is associated with cholesterol content of erythrocyte membrane,**” *Clinical Hemorheology and Microcirculation*, vol. 51, no. 4, pp. 243–254, 2012.

²⁷ K. V. Patel, J. G. Mohanty, B. Kanapuru, C. Hesdorffer, W. B. Ershler, and J. M. Rifkind, “**Association of the red cell distribution width with red blood cell deformability,**” *Advances in Experimental Medicine and Biology*, vol. 765, pp. 211–216, 2013.

²⁸ M.-M. Yu, Y. Xu, J.-H. Zhang et al., “**Total cholesterol content of erythrocyte membranes levels are associated with the presence of acute coronary syndrome and high sensitivity C-reactive protein,**” *International Journal of Cardiology*, vol. 145, no. 1, pp. 57–58, 2010.

²⁹ **A. Toth, J. Papp, M. Rabai et al., “The role of hemorheological factors in cardiovascular medicine,”** *Clinical Hemorheology and Microcirculation*, vol. 56, no. 3, pp. 197–204, 2014.

³⁰ M. Kucera, D. Balaz, P. Kruzliak et al., “The effects of atorvastatin treatment on the mean platelet volume and red cell distribution width in patients with dyslipoproteinemia and comparison with plasma atherogenicity indicators—a pilot study,” *Clinical Biochemistry*, vol. 48, no. 9, pp. 557–561, 2015.

³¹ Zsolt Förrhécz, MD. Red cell distribution width in heart failure: Prediction of clinical events and relationship with markers of ineffective erythropoiesis, inflammation, renal function, and nutritional state. *American Heart Journal*.158:659-66, 2009.

³² Huang Y-L, Hu Z-D, Liu S-J, Sun Y, Qin Q, et al. (2014) Prognostic Value of Red Blood Cell Distribution Width for Patients with Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. *PLoS ONE* 9(8): e104861.

³³ Hu ZD, Chen Y, Zhang L, Sun Y, Huang YL, et al. (2013) Red blood cell distribution width is a potential index to assess the disease activity of systemic lupus erythematosus. *Clin Chim Acta* 425: 202–205.

³⁴ Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, **Gressin V, Yaïci A, Weitzenblum E, Cordier JF, Chabot F, Dromer C, Pison C, Reynaud-Gaubert M, Haloun A, Laurent M, Hachulla E, Cottin V, Degano B, Jaïs X, Montani D, Souza R, Simonneau G.** Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation*. 2010; 122:156–163.

³⁵ Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, Frantz RP, Foreman AJ, Coffey CS, Frost A, Barst RJ, Badesch DB, Elliott CG, Liou TG, McGoon MD. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation*. 2010;122:164–172.