



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**Instituto Nacional de Cardiología**  
**“Ignacio Chávez”**

**“Insuficiencia Cardíaca con Fracción de Expulsión  
Conservada e Hipertensión Pulmonar. Análisis de  
Supervivencia en Población Hispana”**

Tesis de posgrado para obtener el título de  
**Especialista en Cardiología**

PRESENTA:  
**JORGE DANIEL SIERRA LARA MARTÍNEZ**

ASESOR DE TESIS:  
**Dra. Nayeli Guadalupe Zayas Hernández**

CIUDAD DE MÉXICO, JULIO 2017



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.

ASESORES DE TESIS:

---

**Dr. Juan Verdejo París**  
**Director de Enseñanza del Insituto Nacional de Cardiología**

---

**Dra. Nayeli Guadalupe Zayas Hernández**  
**Médico Adscrito al servicio de Cardioneumología del Instituto Nacional de Cardiología**

---

**Jorge Daniel Sierra Lara Martínez**  
**Médico Resiente Postulante en el Posgrado de Cardiología Clínica**

# Índice

- I. Marco teórico**
  - a. Introducción**
  - b. Hipertensión arterial pulmonar**
    - i. Incidencia*
    - ii. Definición*
    - iii. Fisiopatología*
    - iv. Clasificación*
    - v. Diagnóstico*
    - vi. Tratamiento. Generalidades*
  - c. Hipertensión pulmonar en insuficiencia cardiaca**
    - i. Insuficiencia cardiaca e hipertensión pulmonar*
      - 1. Prevalencia. Problema Global.*
      - 2. Problema diagnóstico. Gradientes Vasculares de Presión Pulmonares*
      - 3. Evolución clínica e intervenciones terapéuticas actuales*
      - 4. Pronóstico*
- II. Justificación**
- III. Objetivos**
- IV. Material y métodos**
- V. Resultados**
- VI. Análisis & Conclusiones**
- VII. Bibliografía**

## **Marco Teórico**

### **Introducción**

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una enfermedad progresiva de la vasculatura pulmonar afectando de manera primordial las arteriolas pulmonares. La combinación de disfunción endotelial, incremento en la contractilidad de las arterias pulmonares, proliferación y remodelado de las células musculares lisas y células endoteliales y trombosis *in situ que* condiciona un estrechamiento progresivo de los vas sanguíneos pulmonares, incrementando de esta manera la resistencia al flujo interno de la sangre incrementando por consiguiente la presión de las arterias pulmonares <sup>1</sup>.

### **Hipertensión arterial pulmonar**

#### **Incidencia**

Existen datos de dos estudios observacionales recientes de HAP, el primero es el registro francés de 17 universidades durante 2002-2003; sin embargo, el más significativo es el *Registry to Evaluate Early and Long Term PAH Disease Management*, (por sus siglas en inglés, REVEAL), llevado a cabo en 54 centros de los Estados Unidos, en los cuales se incluyeron cerca de 3000 pacientes. La incidencia y prevalencia estimada con base en este registro es 2.4 y 15 casos por un millón de habitantes, respectivamente <sup>2,3</sup>. Se estima de que de los casos de HAP, cerca del 46.5% corresponden a HAP idiopática (HAPi) y 2.9% HAP familiar (HAPF).

La HAP se puede presentar en hombres y mujeres de cualquier edad, sin embargo, es más común en mujeres. La relación femenina: masculino es de 4.1:1, en el registro estadounidense REVEAL y de 1-9:1 en el registro francés <sup>1,3</sup>. La edad de presentación es aproximadamente a los 50 años, siendo similar en ambos registros <sup>1</sup>.

## **Definición**

La hipertensión pulmonar (HP) se define como una presión media de la arteria pulmonar (mPAP) > de 25 mmHg en reposo y medido mediante cateterismo derecho. Existe un amplio grupo de pacientes con mPAP de 21-24 mmHg cuyo significado actual no se ha establecido, y traduce que estos pacientes requieren evaluación y monitoreo continuo ya que presentan riesgo alto de progresar a HP<sup>1,4</sup>.

El término de HAP describe aquel grupo de pacientes que hemodinamicamente se demuestra la presencia de un componente precapilar como componente principal de la HP. Se define como HP precapilar aquellos pacientes que cumplen el criterio de HP (mPAP>25mmHg) con una presión en cuña de la arteria pulmonar < de 15 mmHg y resistencias vasculares pulmonares > a 3 unidades Wood (uW), en ausencia de otras etiologías de HP precapilar como HP asociada a neumopatía crónica o tromboembolismo pulmonar crónico<sup>1,4</sup>.

## **Fisiopatología**

### *Desde la genética hacia la clínica*

Los casos de HAP son, en algunos casos heredados de manera autosómica dominante, sin embargo, las formas más comunes, son que la enfermedad sea idiopática, mutación espontánea o que sea secundaria alguna otra entidad<sup>1</sup>.

Para los casos de HAPF se puede diagnosticar con secuencia genética para las mutaciones más comunes como lo son la mutación del receptor de la proteína morfogenética ósea tipo II (BMPRII), con exclusión de las demás causas de HP. La mutación del gen de BMPRII se ha identificado en el 70% de los pacientes con HAPF, sin embargo, cerca del 10-40% de los casos de HAPi se han identificado estas mutaciones. La presencia de esta mutación, provoca una pérdida de la función de esta proteína lo que conduce a que las células endoteliales sean más susceptibles hacia la apoptosis lo que lleva a una mayor disfunción endotelial con el desarrollo subsecuente de HP<sup>1,4</sup>.

## *HP como consecuencia de la Disfunción Endotelial y la Oxidación*

En cualquier forma de HP el común denominador es la vasculopatía progresiva, lo cual es secundario a un desequilibrio entre vasodilatadores y vasoconstrictores. Existe una alteración en la función del sistema clásico de vasodilatación con una disminución de la sintetasa de óxido Nítrico endotelial (eNOS), lo que conduce a una disminución en la producción de prostaciclina con un respectivo incremento en la expresión y actividad del sistema mitogénico y vasoconstrictor de señalización ET-1. Por lo tanto, el conocimiento científico del desequilibrio entre estas tres vías (NO, prostaciclina y ET-1), he permitido la creación de terapias específicas enfocadas en estos tres blancos terapéuticos<sup>1,4</sup>.

Asociado a este desequilibrio entre vasodilatadores y vasoconstrictores, paralelamente existe una inducción en la trascrición de enzimas de oxidación, lo que conducen a una producción de especies reactivas de oxígeno, de radicales libres (ROS) como peroxinitrito, superóxido y peróxido de hidrogeno. En la actualidad estas oxidasas son motivo de estudio e incluyen NADPH, xantina y aldehído oxidasa y eNOS desacoplado<sup>5,6</sup>. Estas enzimas se encargan de mantener el control y equilibrio de la oxidación endotelial, por lo tanto, si se detecta un incremento en la expresión de oxidasas y generación de ROS incrementará el grado de vasoconstricción, activación mitogénica y proliferación celular<sup>1,5,6</sup>.

A continuación, se hará énfasis en las tres vías de modificación de la enfermedad, ya que tendrán importante relevancia para entender los resultados del presente trabajo, así como también, abre el camino hacia futuras preguntas de investigación básica y clínica.

### *Óxido Nítrico (NO)*

El NO se produce en el endotelio a través de e NOS, una vez producido NO este se asocia a guanilato ciclasa lo que conduce a la formación cGMP, la cual se une y activa a la Proteína Kinasa G; de esta manera se promueve la relajación de las proteínas de los filamentos contráctiles y la vasodilatación; además de promover la vasodilatación y relajación vascular, el NO detiene la proliferación celular, agregación plaquetaria y trombosis de del lumen vascular<sup>1</sup>.

En la actualidad la terapia con mayor efectividad ha sido la inhibición de la fosfodiesterasa 5 (PDE 5), la enzima responsable del hidrolisis del GMPc, esta enzima condiciona un freno constante a los efectos vasodilatadores y antiproliferativos del NO de la vasculatura pulmonar <sup>1</sup>,

#### *Prostaciclina*

Esta enzima es un potente vasodilatador producido a partir del ácido araquidónico por la vía de la ciclooxigenasa y sintetasa de prostaciclina en las células endoteliales. La unión de la prostaciclina (PCI) con su receptor endotelial lo cual promueve vasodilatación y relajación del músculo liso endotelial a través de la activación del AMPc; asimismo por esta misma vía PCI atenúa agregación plaquetaria, proliferación celular además de efectos antitrombóticos y anti-inflamatorios. En la actualidad, el uso de análogos de PCI es la terapia translacional para HAP con mayor éxito; ya que se ha demostrado que en HAP el uso de epoprostenol ha demostrado una reducción de PVR, incremento en el gasto cardiaco (CO), mejoría en la calidad de vida e incremento en la expectativa de vida.

#### *Endotelina*

La endotelina 1 (ET-1) es un aminoácido de 21 péptidos el cual es uno de los vasoconstrictores más potentes en la biología <sup>1,7</sup>. Existen dos tipos de receptores para ET-1; ET A y ET B. La función de ETA actúa predominantemente en el músculo liso de la vasculatura pulmonar y promueve la vasoconstricción, proliferación, hipertrofia, migración celular y fibrosis. La función de ET-B, predominantemente se encuentra en endotelio y músculo liso, la activación de ET-B endotelial paradójicamente provoca vasodilatación por incremento en la producción de NO y PCI, a diferencia de la activación de ET-B en células de músculo liso la cual promueve vasoconstricción.

Aunado a este desequilibrio entre los vasodilatadores y vasoconstrictores, existe un importante efecto de oxidación endotelial mediante la formación de ROS por la enzima Xantina oxidasa (XO), disfunción mitocondrial alteración de los radicales libres por NADPH, lo cual induce proliferación celular secundaria al estímulo de ET-1, además la producción de superóxido por NOX altera la señalización de NO mediante el desacoplamiento de eNOS. Estos cambios inducen alteraciones celulares que provoca liberación de mediadores vasoactivos como serotonina, factor de crecimiento de fibroblastos lo que induce remodelado y proliferación celular de las arterias pulmonares. En fases tardías estos cambios inducen



lesiones plexiformes con la consecuente activación plaquetaria y trombosis in situ. Todos estos eventos, en conjunto provocan una obliteración de las arterias pulmonares que inducen HP<sup>1,4,7,8</sup>.

Los factores previamente mencionados incrementan el tono vascular y favorecen el remodelado vascular, asociado a los factores se han descrito otros mediadores que tiene un papel importante en HAP como lo son interleucinas, factor de necrosis tumoral, quimiocinas, angiopoyetinas, factores de crecimiento. La identificación de los presentes ha dado lugar a identificar objetivos terapéuticos claros<sup>8,9</sup>.

### **Clasificación**

La clasificación clínica de la HP categoriza múltiples condiciones clínicas en cinco grupos de acuerdo a la presentación clínica, hallazgos por patología, características hemodinámicas y la estrategia terapéutica.

El grupo 1 corresponde aquella HAP idiopática, hereditaria o inducida por fármacos, existe un subgrupo de pacientes categorizados como condiciones asociadas a HAP, las cuales la principal causa es asociada a tejido conectivo, otras causas de etiología asociada son aquellas de cardiopatías congénitas, esquistosomiasis, hipertensión portal y aquella asociada a infección por virus de inmunodeficiencia (VIH).

El grupo 2 corresponde aquella HP secundaria a cardiopatía del lado izquierdo. La prevalencia de HP en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica incrementa a medida que progresa la disfunción ventricular, cerca del 60% de los pacientes con disfunción ventricular y cerca del 70% de los pacientes con ICC con fracción de expulsión preservada. En casos de valvulopatía mitral se puede encontrar casi en su totalidad casos con HP y en 65% de los casos con valvulopatía aórtica.

El grupo 3 es el tipo de HP secundario a neumopatía o hipoxemia. En los casos de enfermedad pulmonar obstructiva crónica y neumopatía intersticial encontramos HP de leve a moderada, no así en los casos con enfisema y/o fibrosis pulmonar, en los cuales el grado de HP es grave.

El grupo 4 corresponde aquel grupo de HP asociado a obstrucción de las arterias pulmonares y/o tromboembolia pulmonar crónica (TEPc). Los casos de TEPc son de 3.2 casos por un millón; la verdadera incidencia de TEPc después de un evento agudo es incierta, pero se estima que se aproximadamente de

0.5%-2%, con historia de tromboembolismo pulmonar en in 74% de los casos. Condiciones asociadas a HP pueden ser condiciones trombofilias como anticoagulante lúpico, antifosfolípido, mutaciones de la proteína C y S, resistencia a la proteína C o factor V de Leiden.

## **Diagnóstico**

### *Las bases fisiológicas de los síntomas en HAP*

Los síntomas en HAP, son disnea en ejercicio o reposo, intolerancia al ejercicio, fatigabilidad, edema, síncope o pre-síncope, casi en su mayoría asociados a deterioro de la función ventricular derecha <sup>1</sup>. Estos ocasionados por un incremento en la postcarga del ventrículo derecho (VD) al punto en el cual este se dilata y se torna insuficiente para suplir la demanda de la postcarga <sup>1,8</sup>. El VD está diseñado para enviar gasto cardiaco constante con baja presión y alto flujo hacia sistema vascular pulmonar. El gasto cardiaco en su totalidad (4-6L/m), debe esparcirse en un área superficial del tamaño de una cancha de tenis con el fin de lograr una hematosis adecuada; para lograr esto se requiere de un alto flujo con una baja resistencia con lo que se evita daño alveolar y edema pulmonar <sup>9</sup>.

La evaluación de un paciente con HP requiere de una combinación de pruebas incluyendo la historia clínica, evaluación física, ecocardiografía, imagen, laboratorio de tamizaje, pruebas de funcionalidad y capacidad física y un cateterismo derecho. Los síntomas clásicos de HP, son por lo general la primera clave para sospecha HP. Los hallazgos a la evaluación física dependerán de la gravedad de la presión pulmonar y sobretodo del grado de disfunción de ventrículo derecho. En todos los tipos de HP se encontrará segundo ruido intenso y frecuentemente asociado a un soplo de insuficiencia tricúspide. La presencia de un tercer o cuarto ruido derechos pueden indicar claudicación del VD <sup>8,9</sup>.

Por o general la radiografía de tórax puede mostrar datos indirectos de crecimiento de VD con alteraciones en el flujo y vascularidad pulmonar. En electrocardiograma datos de crecimiento de VD y frecuentemente asociados a trastornos de la conducción interventricular o arritmias supraventriculares <sup>1,8,9</sup>.

### *Evaluación invasiva*

La evaluación hemodinámica es la piedra angular en el diagnóstico de HP, particularmente importante en HAP (HAPi, HAPF e HAP por anorexigénicos). Como se mencionó anteriormente, se define como precapilar aquel tipo de HAP con PCP < de 15 mmHg, HP postcapilar aquel tipo de HP con PCP > de 15 mmHg; asimismo, este tipo de HP se subdivide en HP postcapilar aislada si PCP > 15 mmHg, resistencias pulmonares (PVR) < de 3 uW, gradiente diastólico (DPG) < de 7mmHg; la HP postcapilar combinada se define por PCP >de 15 mmHg, PVR > 3 uW, y DPG >7mmHg <sup>4,9</sup>.

<b>HP</b>	<b>PCP</b>	<b>DPG</b>	<b>PVR</b>
<b>Precapilar</b>	< 15mmHg		
<b>Postcapilar Aislada</b>	> 15 mmHg	< 7mmHg	< 3u W
<b>Postcapilar Combinada</b>	> 15 mmHg	> 7mmHg	> 3 uW

Durante la evaluación hemodinámica con cateterismo derecho (RHC) es posible realizar pruebas de vasodilatación pulmonar las cuales nos pueden determinar si el paciente responderá a terapia específica para HAP además de reconocer pronóstico. Se cataloga como respuesta a la prueba de vasodilatación como un descenso de la m PAP a < de 40 mmHg, disminución de al menos 10mmHg de la mPAP, sin cambios o un incremento en el gasto cardiaco <sup>4</sup>. Es importante mencionar que en pacientes con PCP > de 18mmHg no es seguro realizar este tipo de pruebas ya que incrementan el flujo sanguíneo pulmonar y de esta manera incrementar aún más las presiones de llenado del VI e inducir edema pulmonar y alveolar <sup>4,9</sup>.

Existen contextos clínicos en los cuales diferenciar entre hipertensión venosa pulmonar (HVP) de la HAP resulta complejo; en estos casos nos podemos valer del reto con volumen o ejercicio. En estos casos los datos que orientan a HAP son un incremento de la mPAP a > de 25 mmHg con PCP se mantiene < de 15 mmHg.; cambios adicionales sugestivo de HAP son reducción del CO, incremento en las presiones de la aurícula derecha; de lo contrario si con la prueba la PCP incrementa a > de 20mmHg se tratara de PVH <sup>4,9</sup>.

### *Evaluación No invasiva*

La evaluación mediante ecocardiografía es de gran utilidad. La principal utilidad es para evaluar los efectos de la HP y estimar la PAP, a partir del Doppler continuo (CW). El ecocardiograma se debe realizar siempre que se sospeche de HP. La estimación de la PAP se realiza con base en la velocidad máxima de regurgitación tricúspide, tomando en cuenta la presión de la aurícula derecha con base en la fórmula de Bernoulli.

La presión de la aurícula derecha (RAP) se realiza con base en la medición del diámetro y la variación del diámetro de la vena cava inferior (VCI) con la respiración; por lo tanto, una VCI que mide < de 21mm y con un colapso mayor del 50% con la inspiración sugiere una RAP de 0-5 mmHg. Mientras que una dilatación de la VCI > de 21 mm con un colapso < de 50% en inspiración sugiere una RAP de 10 -20mmHg; en aquellos casos en lo que la VCI no se encasille en estas cifras se le otorga una cifra intermedia de 5-10 mmHg (8mmHg)<sup>4,9</sup>.

Actualmente al evaluar un enfermo con sospecha de HP mediante ecocardiografía únicamente se deberá estimar la probabilidad de tener HP y no así de establecer el diagnóstico de HP con base en su alto número de falsos positivos. La probabilidad de tener HP se juzga como baja, intermedia o alta. Con base a la velocidad de regurgitación tricúspide, < 2.8m/s, bajo riesgo, 2.9-3.4 m/s riesgo intermedio y > de 3.5 m/s riesgo alto; otros signos por ecocardiografía que acompañan el a la HP son índice de diámetro basal del VD con el diámetro basal del VI > de 1, índice de excentricidad del VI > 1.1, tiempo de aceleración del tracto de salida de VD por Doppler < de 105 ms con muesca medio sistólica velocidad de regurgitación pulmonar tele diastólica > de 2.2 m/sec, arteria pulmonar con diámetro de > 25mm, área de AD > de 18cm<sup>2</sup> y diámetro de VCI >21mm<sup>4,9</sup>.

Otras herramientas diagnósticas son la gamma grama ventilación perfusión, particularmente en pacientes con HP y sospecha de TEPC, es la herramienta de elección como tamizaje de acuerdo a su gran sensibilidad, un estudio de baja probabilidad para TEPC tiene una sensibilidad y especificidad de 100 y 94% respectivamente, para descartar TEPC. La tomografía computada (CT), nos da información acerca de la anatomía vascular, cardíaca parénquima y anatomía mediastino; en pacientes sintomáticos la CT, puede dar la sospecha de HP cuando se identifica un diámetro de la arteria pulmonar > de 29mm, un índice de

la arteria pulmonar con el diámetro de la aorta ascendente  $>1.0$ , relación arteria : bronquio  $>1.1$  en tres o  $>$  lóbulos. La CT nos puede brindar información acerca del parénquima en enfermedades intersticiales además de evaluar vasculatura pulmonar para los casos de TEPC<sup>9</sup>.

La utilidad de la resonancia magnética cardíaca (CMR) se enfoca primordialmente para conocer la anatomía, tamaño y función del VD, además de otorgarnos ciertas variables hemodinámicas, se ha descrito que reforzamiento tardío, distensibilidad pulmonar disminuida y flujo pulmonar retrógrada tiene un valor predictivo muy alto. La utilidad de CMR también se ha demostrado en TEPC con el fin de identificar la vasculatura pulmonar en pacientes con plan quirúrgico y contraindicación para CT, como lo son enfermos con enfermedad renal crónica ó embarazo.

Por último, la utilidad de pruebas de laboratorio no es esenciales para el diagnóstico, no así para el pronóstico, son de utilidad la biometría hemática, pruebas de funcionamiento tiroideo, pruebas de función hepáticas, anticuerpos en caso de enfermedades del tejido conectivo y los biomarcadores como NT-pro BNP y BNP como predictores independientes de riesgo en pacientes con HP<sup>9</sup>.

## **Tratamiento**

### *Medidas generales*

Los componentes más importantes del tratamiento de HP son la comunicación y educación de los enfermos. Se recomienda realizar ejercicio aeróbico de bajo grado, así como iniciar un programa de rehabilitación cardiopulmonar. Iniciar soporte con oxígeno con el fin de mantener SaO de  $> 90\%$  en reposo y en ejercicio. En pacientes con congestión venosa sistémica o datos de disfunción de VD se recomienda restricción hídrica, así como dieta hiposódica. Se recomiendan para los casos de HAP iniciar anticoagulación oral (grado de recomendación baja), manteniendo INR de 1.5-2.5.; asimismo se recomienda de ser necesario utilizar furosemida y/o digoxina en casos de falla crónica del VD y presencia de arritmias supraventriculares.

### *Terapia específica*

La terapia específica para PAH incluyen los siguientes fármacos: calcio antagonistas, antagonistas del receptor de endotelina, análogos de prostaciclina, inhibidores de la fosfodiesterasa 5, Riociguat y Selexipag<sup>4,9</sup>.

Los bloqueadores de canales de calcio son específicamente para grupo de pacientes que cumplen con los criterios de vasoreactividad durante el cateterismo cardiaco; únicamente el 7% de los pacientes se mantiene con respuesta persistente a largo plazo con este grupo de fármacos; los fármacos de mayor utilidad son el nifedipino, amlodipino y diltiazem<sup>9</sup>.

El siguiente grupo de fármacos son los prostanoides, los cuales han sido la piedra angular del tratamiento para HAO durante dos décadas. Las opciones actuales son epoprostenol, treprostinil e iloprost. El único fármaco que ha demostrado modificación en la sobrevida a largo plazo es el epoprostenol IV. El resto de los prostanoides ha demostrado mejoría en clase funcional y capacidad funcional con caminatas de 6 minutos sin un impacto directo en la mortalidad ni sobrevida.

La siguiente vía de acción de los fármacos para PAH es la vía de la endotelina, mediante los antagonistas de los receptores de endotelina (*bosentan, ambrisentan, macitentan*). Estos fármacos son el prototipo de fármacos específicos vía oral de primera línea; y la evidencia actual es consistente en la modificación de la capacidad funcional con la caminata de 6 minutos, disminución en la progresión e incremento del tiempo para el deterioro o muerte, sin afectar la mortalidad ni la sobrevida. La experiencia de estos fármacos incluye a enfermos con cardiopatías congénitas, síndrome de Eisenmenger e incluso pacientes con HP del grupo 2 (*véase más adelante*).

La vía del óxido nítrico es una de las vías más estudiadas, en este caso se tienen dos opciones terapéuticas; la primera es la inhibición de la enzima encargada de la degradación del GMPc, fosfodiesterasa 5; mediante los inhibidores de la PDE5 (sildenafil Y taladafil); ambos fármacos han demostrado ser útiles para mejorar la capacidad funcional (caminata de 6 minutos) y en algunos casos mejoran la hemodinámica pulmonar. La segunda vía es la inducción de la guanilato ciclasa soluble, mediante Riociguat; este último particularmente evaluado en pacientes con TEPC no quirúrgico y HP persistente post tromboendarterectomía. Ningún fármaco de esta vía ha demostrado tener impacto en la mortalidad.

Otras opciones terapéuticas son el trasplante corazón- pulmón, mediante dispositivos de asistencia ventricular como terapia puente. Esta terapia es un procedimiento que tiene impacto en la mortalidad ya

que la tasa de supervivencia a 1, 5, 10 y 15 años es de 70%, 50%, 39% y 26% respectivamente cuando se realiza trasplante corazón pulmón y de 79%, 52%, 43% y 30%, respectivamente cuando implica doble trasplante pulmonar<sup>9</sup>.

Otras terapias paliativas incluyen la atrioseptostomía y la cirugía de derivación de Potts. De manera experimental se ha propuesto realizar denervación simpática pulmonar con el fin de disminuir el impulso simpático hacia la vasculatura pulmonar, sin evidencia sólida actual<sup>9</sup>.

### **Hipertensión pulmonar en insuficiencia cardiaca**

La HP asociada a cardiopatía izquierda o insuficiencia cardiaca representa por mucho la causa más frecuente de HP, siendo responsable de cerca del 65-80% de los casos de HP<sup>10,11</sup>.

A pesar de que existen terapias específicas para HAP, estos agentes farmacológicos no han sido adecuadamente evaluados en pacientes con ICC o incluso su acción farmacológica puede ser contraproducentes; es por lo tanto de suma importancia establecer un diagnóstico certero y clasificar de manera adecuada a los enfermos con HP<sup>10,11</sup>.

#### *Definición, clasificación hemodinámica y prevalencia de HP asociada a cardiopatía izquierda*

Sin importar el origen de la HP, como ya se mencionó previamente, esta se define por una presión media de la arteria pulmonar > de 25 mmHg. Sin embargo, la elevación de las presiones de llenado de manera crónica induce cambios reactivos que incrementan de manera desproporcionada el incremento de PAP en relación a las presiones de llenado de VI, con o sin remodelado vascular, lo que resulta en un incremento en los gradientes pulmonares o resistencias vasculares pulmonares (PVR)<sup>10</sup>.

Como se describió previamente con el fin de determinar el grado de repercusión e influencia del remodelado arterial se utilizan tanto el TPG como el DGP. Se sabe que el TPG, definido por *mPAP – Presión de cuña*, es influenciado por la carga de volumen y la función miocárdica y no es útil para el pronóstico en los casos de HP asociada a falla cardiaca; por otro lado, el DGP, definido por *PAP diastólica – Presión de cuña*, se cree que depende menos de volumen latido y de postcarga, demostrado adecuada correlación con el remodelado vascular en HP por insuficiencia cardiaca (HP –ICC). Lo que originó que se

sustituyera los términos de HP reactiva o “fuera de proporción” por los términos de HP precapilar e HP postcapilar (véase *arriba*)<sup>12, 13</sup> .

El desarrollo de HP asociado a ICC y en particular a insuficiencia cardiaca con fracción de expulsión conservada (por sus siglas en inglés, **HFpEF**), sin duda ha sido subestimada en el pasado como un factor contribuyente de gran importancia para la progresión de la enfermedad y desenlaces desfavorables <sup>14</sup>. Esta mala estimación puede ser secundario a que la HP asociada a HFpEF puede ser un marcador pronóstico más que un factor de riesgo y que además refleja factores no medidos directamente como la cronicidad e incluso algún trastorno valvular mitral dinámico <sup>14</sup>.

La prevalencia de HP asociada a HFpEF se aproxima a la reportada con ICC de fracción de expulsión reducida (HFpEF). Por lo general se observan en enfermos de mayor edad, cardiopatía hipertensiva, obesidad y diabetes <sup>14</sup>. En el registro **ASPIRE** la hemodinámica pulmonar fue muy similar entre **HFpEF** y **HFrEF**, sin embargo la presencia de HP fue más común en pacientes con HFpEF <sup>14,15</sup>. Con base en el registro **Olmstead** de HP con eco-doppler, se detectó que el 80% de los enfermos con HFpEF tiene HP, asociado primordialmente a hipertensión arterial sistémica <sup>14, 16</sup>. La evidencia más actual, se refiere al estudio **TOPCAT** (*Treatment of preserved cardiac function heart failure with aldosterone antagonist*) en el cual se demostró que en el 36% de los casos de los pacientes con HFpEF tienen HP <sup>14,17</sup>,

Como parte de la biología de la HP en HFpEF se debe considerar la función del atrio izquierdo (AI), ya que la disfunción de este se encuentra en estrecha relación con el inicio de los síntomas en HFpEF; por lo tanto conocer la función y la distensibilidad de la (AI) es esencial cuando se utilizan terapias específicas para HAP en enfermos con HFpEF, ya que al incrementar el flujo pulmonar secundario a la disminución de la PVR puede provocar incremento en la PCP y por lo tanto si se encuentra en el contexto de una AI poco distensible puede incrementar el riesgo de presentar edema pulmonar por estrés alveolo –capilar; el cual es un baro trauma reversible que altera la permeabilidad endotelial permitiendo la fuga de eritrocitos, proteínas y líquido extracelular hacia el alveolo ocasionando edema intersticial y alveolar, alterando de manera significativa la hematosis <sup>10,11</sup>.



En los casos de HP por IC se han documentado que existe una disminución del NO, incremento en la expresión de endotelina 1, disminución de la respuesta vasodilatadora a los péptido natriureticos , cambio inflamatorios los cuales asociados a hipoxia inducen activación de factores de transcripción y crenado así el inicio del remodelado vascular pulmonar, estos cambios sin duda son similares a los ocurridos en HAP a excepción de las lesiones plexiformes las cuales son patognomónicas del HAP <sup>10,11</sup>.

*Problema diagnóstico. Gradientes Vasculares Pulmonares de Presión. Distinción entre HAP e hipertensión venosa pulmonar (PVH)*

Como se discutió previamente existen tres maneras de estimar los componentes fuera de proporción de la HP con ICC; estos son TPG, DPG y PVR; aumento en el TPG y PVR pueden ocurrir en condiciones clínicas en los cuales no exista algún componente de remodelado ventricular real, a diferencia del DPG el cual puede ser más sensible y específico como reflejo del remodelado vascular <sup>11</sup>.

Recientemente el DPG fue evaluado como factor pronóstico en enfermos con ICC y se documentó que en enfermos con TPG > de 12mmHg y DPG > 7 mmHg la sobrevida era baja la cual era comparable con aquellos enfermos con HAP sin tratamiento; incluyendo algunos cambios histopatológicos de remodelado vascular como hipertrofia de la media engrosamiento de la íntima y proliferación de la adventicia; determinado de esta manera se estableció que el DPG puede ser un factor independiente predictor de sobrevida con un punto de corte < a 7mmHg. Con base en estos hallazgos el quinto simposio mundial sobre HAP en Niza, Francia definió los conceptos claramente de HP precapilar (<25mmHg) y Postcapilar (>25mmHg), postcapilar aislada con DPG < 7mmHg y postcapilar combinada como DPG > de 7 mmHg y PVR > 3 U<sub>w</sub> <sup>11</sup>.

Algunas controversias en relación al DPG fueron estipuladas por Tampakakis, *et al*, en el que se observó mal pronóstico en pacientes con HP e ICC con DPG < de 7mmHg <sup>18</sup>; esto no está del todo en contradicción con lo estipulado por Gerges <sup>17</sup>, quien reportó precisamente un riesgo relativo para sobrevida corregido para la edad, género, isquemia y tasa de depuración de creatinina, con valor predictivo estadísticamente significativo para valores bajos y altos de DPG; por lo tanto la sobrevida se ve afectada en caso que el DPG sea más bajo o más alto de lo normal (7mmHg).

Se debe hacer mención de dos conceptos de manera primordial con el fin de entender la fisiología pulmonar y los estipulado por Gerges y Tampakakis; el primero, es que la circulación pulmonar y particularmente el VD se encuentran sometidos a dos fuerzas primordiales; *la pulsátil* (PAC), ejercida por la distensibilidad de los vasos sanguíneos y *la resistiva* (PVR), que es propiamente el efecto ejercido por las porciones distales de las arterias pulmonares, creando así las resistencias vasculares pulmonares; la relación que existe entre estas dos en su constante con el tiempo (RC) es paralela, sin embargo inversamente proporcional; por lo que en los efectos de incremento crónico en las presiones de llenado del VI y su correspondiente transmisión hacia la circulación pulmonar afectará en primer orden la capacidad de distensión de los vasos pulmonares antes que inducir incremento en las PVR<sup>11</sup>.

El segundo, recordar que el DPG es una medición que se origina a partir de la resta de la Presión diastólica pulmonar menos la presión de cuña, de manera complementaria recordar que la distensibilidad ( $\alpha$ ) de los vasos pulmonares (capacidad que tiene un vaso de dilatarse por cada mmHg de presión ejercida) juega un papel fundamental al momento de estimar los gradientes vasculares pulmonares; con base en esto debemos recordar la relación que mantienen el DPG y  $\alpha$ . A mayor  $\alpha$  menor será el DPG ya que las arterias al conservar su capacidad de distensión amortiguaran el efecto del incremento de las presiones de llenado del VI y conservaran presión diastólica pulmonar y por consiguiente disminución del DPG (a < TAP diastólica y PCP => ,DPG será menor); por otra parte si el efecto de  $\alpha$  se pierde ( en casos de ICC) esto inducirá incremento en cifras de TAP diastólica mayores con un correspondiente incremento de PCP , no generará cambios en el DPG <sup>11, 19</sup>.

Es por esto que valores muy bajos de DPG pueden ocurrir en incrementos rápidos de PCP con unos incrementos más discretos en la presión diastólica de la arteria pulmonar y mPAP; todo esto secundario a un  $\alpha$  conservada<sup>11</sup>. Por lo tanto, el papel del DPG como factor pronóstico aún no está claramente determinado. Además, se ha determinado que la capacidad adaptativa del VD a un incremento en la postcarga tiene un papel en el pronóstico en la sobrevida más significativo que los gradientes de presión pulmonar <sup>19, 20</sup>.

Con base en esto se deberá considerar la medición tanto de la  $\alpha$  (RC) y del acoplamiento ventrículo arterial del VD como factores predictores en la supervivencia de los pacientes con HP postcapilar. En la actualidad dichas mediciones se pueden hacer mediante métodos no invasivos con adecuada correlación clínica con aquellos métodos invasivos; un ejemplo es la medición mediante ecocardiografía de la relación TAPSE/sPAP la cual no traduce de manera efectiva la contractilidad del VD (acoplamiento VA del VD) y su correlación clínica tanto con la  $\alpha$  y PVR <sup>21</sup>.

En la práctica clínica, los errores de clasificación de HP –HFpEF como HAP, así como el inicio de terapias específicas para HAP en estos pacientes es mucho más común de lo esperado. Esto es porque el perfil clínico de los enfermos es muy parecido y cada vez encontramos más enfermos con HAP asociados a factores de riesgo CV; además existen potenciales factores confusores que debemos tomar en cuenta al momento de evaluar este tipo de enfermos; las recomendaciones del consenso de Niza incluye adecuada verificación en la medición de la PCP, excluir aquellos factores que previenen una adecuada lectura de la PCP como lo son el uso de diuréticos (artificialmente disminuyen PCP o D2VI), la presencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (grandes variaciones de las presiones de llenado con la respiración), fibrilación auricular (variación de volumen latido a latido, presencia de regurgitación mitral), deformaciones torácicas (punto de referencia para el punto cero es difícil) y la obesidad.

Las recomendaciones actuales al momento de realizar cateterismo derecho consisten en realizar las tres “C” <sup>11</sup>:

- 1.- **Confirmar** la presencia de Hp con mPAP > 25mmHg.
- 2.- **Complementar** la hemodinámica pulmonar, lo cual consiste en realizar mediciones de PAP (sistólica, diastólica y media), presión de la aurícula derecha, gasto cardiaco e índice cardiaco, SVO<sub>2</sub>, TPG, DPG y PVR.
- 3.- **Caracterizar** la HP, esto es determinar si se trata de precapilar o postcapilar, asimismo determinar si el componente postcapilar es aislado o combinado.

Realizar esta secuencia resulta crucial con el fin de establecer adecuadamente el diagnóstico y orientar el tratamiento de manera objetiva. Es importante mencionar que como es bien sabido, las presiones de llenado del VI depende de la precarga, por lo tanto, la PCP o la D2VI, se puede ver afectada en pacientes con ICC, es decir puede dar lecturas erróneas y no detectar aquellos enfermos con componentes

postcapilares; es por esto que los pacientes en quienes se sospeche HFpEF con lecturas de PCP < de 15 mmHg puedan ser sometidos a un reto de líquidos con el fin de desenmascarar PVH <sup>11</sup>.

#### *Evolución clínica e intervenciones terapéuticas actuales*

El impacto pronóstico de la HP y la función del VD en HP asociada a IC, condicionan la razón para la cual mantener a la HP como objetivo terapéutico principal como agregado a la terapia específica para los factores de riesgo cardiovasculares y tratamiento adyuvante para IC <sup>11</sup>.

A pesar de todas las investigaciones actuales, el diagnóstico y tratamiento resulta un reto para el cardiólogo clínico y por lo tanto aún no se han establecido estrategias terapéuticas que tengan impacto en la evolución de la enfermedad en HFpEF.

El impacto clínico que tienen el control de las presiones de llenado del VI y la PAP sobre el pronóstico merecen nuestra atención con el fin de identificarlos como blancos terapéuticos. El Optimizar las estrategias terapéuticas ya sean farmacológicas o invasivas (Terapia de resincronización, dispositivos de asistencia ventricular, corrección percutánea de valvulopatía o desfibrilador automático implantable , por lo general ayudan a disminuir las presiones de llenado del VI con una sustancial reducción en la transmisión de la presión venosa pulmonar al circuito arterial pulmonar. <sup>11</sup>. Esto se observó en el estudio CHAMPION en el cual se condicionó a la PAP como objetivo terapéutico primario, condicionando de esta manera una reducción en las tasas de hospitalizaciones por ICC <sup>22, 23</sup>.

#### *El papel de la terapia específica para HAP en Insuficiencia cardíaca. Evidencia actual*

Con base en el impacto pronóstico de la HP y de la función del VD en IC parece inminente que iniciar terapias específicas en HAP como coadyuvantes en IC sea parte de la práctica clínica diaria; cabe ser mencionado que ninguna terapia específica para HAP ha sido aprobada para el tratamiento de HP grupo 2. La principal preocupación al utilizar estos fármacos es que al momento de disminuir la resistencia vascular incrementará el flujo pulmonar lo cual en el contexto de incremento de presiones de llenado del VI puede condicionar edema pulmonar e inducir falla cardíaca descompensada<sup>11</sup>.

A pesar de estas condiciones algunos estudios clínicos han sido llevado a cabo, de manera particular se han evaluado la seguridad y eficacia de los antagonistas de receptores de endotelina (ERA) y prostanoides, no han demostrado utilidad y al contrario en algunos casos, han probado ser dañinos <sup>11, 24</sup>.

El estudio FIRST investigó la utilidad de prostanoides (Epoprostenol IV) en pacientes con Hp e HFrEF; este estudio tuvo que ser suspendido prematuramente por observar tendencia en la mortalidad de los pacientes del grupo de tratamiento en relación al grupo control con placebo <sup>11</sup>.

En relación a los ERAs, se han realizado estudios en pacientes con IC (indistintamente HFrEF o HFpEF), independientemente de la presencia de HP. La única evidencia actual acerca del efecto de ERA con HFpEF demostró incrementó en el edema; así que de esta manera el impacto real de los ERA en HP e ICC aún no está determinado <sup>11</sup>. Actualmente se encuentra en conducción el estudio MELODY (NCT02070991), con el fin de determinar la seguridad y eficacia de Macitentan en HP postcapilar combinada y HFpEF <sup>11</sup>.

Por lo tanto, la ventaja y el aporte del siguiente trabajo es conocer el efecto de los ERA en pacientes con HP precapilar y postcapilar (combinada y aislada); siendo de cierta manera una base o estudio preliminar que ayude a predecir los resultados del estudio MELODY.

La evidencia actual mediante el estudio RELAX analizó a los enfermos con HFpEF en tratamiento con sildenafil; este estudio no demostró mejoría en la calidad de vida ni clase funcional, sin embargo, se consideraron enfermos sin HP <sup>28</sup>.

Por otro lado, existe evidencia que el uso de sildenafil puede mejorar parámetros hemodinámicos y clase funcional en pacientes con HP postcapilar, importantemente la función de VD se puede ver mejorada por el efecto de sildenafil al incrementar la distensibilidad arterial pulmonar, así como por el efecto lusiotrópico que este tiene al mejorar la fosforilación de la titina y de esta manera mejorar la relajación del VI y mejorando la función diastólica <sup>29,30,31</sup>.

De manera alternativa para la vía del NO existe el uso de Riociguat, de manera particular en pacientes con HP postcapilar, el estudio LEPHT no demostró adecuada reducción de PAP vs placebo, sin embargo,

demonstró un incremento sustancial en el gasto cardiaco reduciendo de esta manera las PVR, asimismo, el estudio DILATE demostró los mismos efectos del Riociguat en este tipo de enfermos<sup>32,33</sup>.

En relación a los estudios clínicos, es preciso mencionar que en la mayoría de estos estudio, excluyen enfermos con más de tres factores de riesgo CV aun en presencia de HP, a este grupo de enfermos, *McLaughlin y cols*, los determinaron como HAP con fenotipo atípico y observaron que este grupo de enfermos, comparten diversas características clínicas con aquellos enfermos con HP por HFpEF, además de compartir el curso clínico y respuesta clínica a la terapia específica para HAP idéntica con aquellos pacientes de HAP típica (< de 3 factores de riesgo cardiovasculares)<sup>25</sup>.

Con base en esta diferenciación en el año 2016, el registro COMPERA analizó el efecto de la terapia específica en pacientes con HP típica, atípica y aquellos con componente postcapilar (HP-HFpEF)<sup>26, 27</sup>. En este estudio se observó que el 84 % de los pacientes con HAP típica tenían tratamiento con inhibidores de PDE5, 4.8% con ERA y 6% con Prostanoides.

En relación a los pacientes con HAP atípica el uso de los fármacos específicos para HAP fue similar con aquellos enfermos con HP y HFpEF, con l excepción de que los enfermos con HP – HFpEF tenían un uso significativamente menor de ERA<sup>26</sup>. La terapia combinada fue utilizada en el 44% de los casos de HP típica, 26% en enfermos con HAP atípica y 7% de los casos de Postcapilar<sup>11,26</sup>.

Se ha observado que después de 5 años de inicio del tratamiento específico para HAP no existió diferencia entre mortalidad en ninguno de los grupos; sin embargo, en pacientes con HAP típica y atípica tuvieron mortalidad asociada a complicaciones propias de la HAP a diferencia de los enfermos con HP postcapilar (56% VS 58% VS 32%)<sup>25</sup>.

En pacientes con IC, la presencia de HP resulta ser determinante para el pronóstico y para aquellas complicaciones potencialmente mortales; situaciones que en la actualidad resultan infra estimadas en la comunidad cardiológica médica. Con base en la creciente incidencia de ICC y primordialmente HFpEF, resulta imperativo conocer las interacciones, así como las implicaciones pronosticas de la HP y disfunción del VD en este tipo de enfermos y de esta manera establecer estudios clínicos que nos permitan establecer

con base en la evidencia nuevas o mejoras en las estrategias terapéuticas de estas entidades clínicas. Sobretudo ejercer un adecuado uso de fármacos específicos para cada entidad clínica.

El tiempo de evolución de progresión de HP postcapilar hacia un componente precapilar resulta desconocido y requiere más investigaciones, asimismo, se requieren conocer que situaciones clínicas generan mayor susceptibilidad en la circulación pulmonar para los pacientes de progresar de un componente postcapilar aislado hacia un componente postcapilar o precapilar; esto con el fin de predecir que enfermos con ICC presentaran HP y /ó disfunción de VD.

### **Justificación**

La HP asociada a cardiopatía izquierda o hipertensión venosa pulmonar (HVP) representa la causa más común de HP.

A pesar de que existen terapias específicas que modifican el curso de la enfermedad en HAP, esta terapia no ha demostrado eficacia e incluso pueden ser perjudiciales en enfermos con HP del grupo 2 (insuficiencia cardiaca de fracción reducida o insuficiencia cardiaca con función preservada).

En la práctica clínica actual, es común encontrar errores en la clasificación y tratamiento de los pacientes con HP; en particular, es común encontrar enfermos catalogados con HAP y que reciben terapias específicas para HAP de manera inapropiada, afectando el pronóstico y la sobrevida.

Es por lo tanto, crucial realizar una reclasificación y de esta manera conocer las características clínicas y de supervivencia de los enfermos con ICC (particularmente **HFpEF**), en sospecha de hipertensión arterial pulmonar.

### **Pregunta de investigación**

*¿Cuál es el curso clínico y las características clínicas de los enfermos con insuficiencia cardiaca de función preservada con sospecha inicial de HAP?*

## **Objetivos**

El presente estudio, tiene como objetivo primordial realizar un análisis de las características clínicas de los enfermos con HP mediante el cual nos permitan detectar sujetos con hipertensión pulmonar secundaria a insuficiencia cardiaca de fracción de expulsión conservada y de esta manera realizar una reclasificación de los enfermos con HP.

Por otra parte, como objetivos exploratorios, se detectarán que grupo de enfermos tienen mayor susceptibilidad a complicaciones a largo plazo definidos como mortalidad o disfunción de VD con base, en el grupo de clasificación de HP y respuesta a la terapia específica. Asimismo, se pretenden conocer las características clínicas que tengan implicación en el pronóstico de los pacientes con HP mediante un análisis de supervivencia.

## **Material y métodos**

Estudio observacional, retrolectivo, longitudinal. Se analizaron los expedientes de los 299 pacientes registrados en el Instituto Nacional de Cardiología (INC) con diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar (Grupo 1) desde 1994. Se descartó todo paciente con cardiopatías de lado izquierdo con disfunción ventricular, definido por Fracción de expulsión menor a 45%, valvulopatía aórtica y/o mitral; asimismo se descartaron enfermos con cardiopatía isquémica; se descartaron pacientes con neumopatías intersticiales y enfermos con enfermedad tromboembólica crónica y demás padecimientos de HP grupo 5.

Se analizaron los datos demográficos como edad, género, fecha de nacimiento, nivel socioeconómico del INC, fecha de diagnóstico, fecha de último seguimiento, definido por última visita en consultorio, fecha de muerte o fecha de última visita en caso de pérdida de seguimiento. En aquellos enfermos con pérdida de seguimiento se comunicó de marea directa vía telefónica con el fin de conocer el status actual y motivo de falla en la pérdida del seguimiento.

En relación a las variables clínicas se realizaron mediciones de antropometría con base en índice de superficie corporal y se catalogaron con peso normal, bajo, sobrepeso y obesidad, con la clasificación



vigente de la Organización mundial de la salud. Se identificaron únicamente las causas de HAP (grupo 1) cardiopatías congénitas, HAPF, HAPi, HAP asociada a enfermedades del tejido conectivo.

Las variables clínicas evaluadas fueron las siguientes: Se clasificó la categoría de HP como Precapilar < de 15 mmHg; postcapilar con PCP (>15mmHg), Postcapilar aislada (PCP> 15mmH, DPG < 7 mmHg, PVR < de 3Uw); Postcapilar combinada (PCP > 15mmHg, DPG > 7 mmHg, PVR > 3 u W).

Se determinaron enfermedades crónico como hipotiroidismo, diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, historia de cardiopatía estructural del VI, como factores de riesgo cardiovascular, asimismo se evaluó la presencia de falla del VD y se determinó la clase funcional al diagnóstico mediante la clasificación de *New York Heart Association*.

Se tomaron en cuenta las siguientes variables del estudio hemodinámico; presión media de la arteria pulmonar (mmHg), gasto cardiaco, presión en cuña, en casos en los cuales no se tuviera la medición de la cuña se tomó en cuenta la presión telediastólica del VI (D2VI), presión media de la aurícula derecha, tomando en cuenta como factores de mal pronóstico presión media de la AD > de 18mmHg, resistencias vasculares pulmonares (PVR) en unidades Wood (uW), gradiente diastólico pulmonar y gradiente traspulmonar (mmHg). Las variables por ecocardiografía se tomaron los diámetros diastólicos tanto de VI y VD, asimismo, se obtuvo la relación VD/VI, derrame pericardio y movimiento paradójico septal.

Se evaluaron biomarcadores bioquímicos como sodio, proteína C reactiva, ADE y bilirrubina total. Se consideraron las características del tratamiento, en relación a terapia combinada, uso de ERA, prostanoides, Selexipag, Riociguat e inhibidores de la PDE 5.

### ***Análisis estadístico***

Se realizó un análisis primario de los datos donde se verificaron errores de captura y datos faltantes. No se excluyeron sujetos en este análisis.

Se realizaron pruebas gráficas y pruebas numéricas de Shapiro Wilk para comprobar la distribución de las variables cuantitativas y verificar el supuesto de normalidad.

Se realizaron análisis descriptivos mediante media o mediana, según se tratará de variables continuas o discretas, así como desviación estándar para variables numéricas y se describieron las proporciones en las variables categóricas.

Posteriormente se realizaron pruebas bivariadas para la comparación entre las 3 categorías de hipertensión pulmonar (Postcapilar [combinada y aislada], Precapilar típica y Precapilar atípica), las pruebas se hicieron mediante prueba de varianza de una vía ANOVA, si las variables numéricas cumplían el supuesto de normalidad o mediante prueba no paramétrica de Kruskal Wallis en caso contrario.<sup>1</sup> Las variables categóricas se compararon mediante pruebas de Ji cuadrada o test exacto de Fisher cuando las celdas esperadas fueron <5. Consideramos estadísticamente significativas aquellos valores de  $p < 0.05$ . Se evaluaron también las características de los sujetos con hipertensión pulmonar estratificado por estatus de muerte, y efectuamos pruebas bivariadas de comparación de ambos grupos mediante prueba de T de student en el caso de variables numéricas que cumplen con el supuesto de normalidad o prueba U de Mann Whitney para aquellas que no lo cumplen. Las variables categóricas fueron evaluadas mediante prueba de ji cuadrada o Test exacto de Fisher en el caso de que las celdas esperadas fueran <5.

Se realizaron un análisis exploratorio de comparación de los grupos mediante gráficas de tiempo de supervivencia definiendo al tiempo como al transcurrido en meses desde el inicio de diagnóstico de la hipertensión pulmonar hasta la ocurrencia de falla o censura.

La falla la definimos como la ocurrencia de la muerte y la censura se consideró como aquellos que continuaron vivos o a aquellas perdidas en el seguimiento. Posteriormente, utilizamos el método estadístico de Kaplan Meier, comparando las diferencias con la prueba estadística de Log Rank (basada en Mantel-Haenszel). Para estas curvas, fue calculada la mediana del tiempo al evento, con intervalo de confianza del 95%.

Modelos de riesgos proporcionales de Cox fueron ajustados para evaluar asociaciones entre el tiempo de supervivencia y factores demográficos, antropométricos, de laboratorio y clínicos al momento en que se realizó el diagnóstico (tiempo basal). De esta manera obtuvimos hazard ratios (HR) con un intervalo de confianza al 95%, consideramos coeficientes estadísticamente significativos aquellos que muestran un valor de  $p < 0.05$ . El modelo ajustado puede definirse mediante la siguiente ecuación:

$$h(t) = h_0(t) \exp(S\lambda + A\delta + C\varphi)$$

Donde<sup>1</sup>:

$h_0(t)$  = Riesgo basal en función de tiempo

$S\lambda$  = Vector de covariables del ámbito sociodemográfico

$A\delta$  = Vector de covariables del ámbito antropométrico

$C\varphi$  = Vector de covariables del ámbito clínico

Posteriormente, se llevaron a cabo pruebas diagnósticas del modelo mediante residuos de Schonfeld evaluando el supuesto de riesgos proporcionales y pruebas de bondad de ajuste mediante residuos de Cox-Snell y residuos de Devianza, dichas pruebas mostraron un buen ajuste de los modelos propuestos. Se verificó la influencia de valores extremos detectados a partir de la bondad de ajuste; no encontrando modificaciones a los HR de los modelos suprimiendo la información de dichos sujetos.

El análisis estadístico fue ejecutado con el programa Stata v 14.

## Resultados

Los resultados del presente estudio se dividen en dos partes; el primer análisis va en relación a la descripción y diferencias clínicamente significativas, creando correlaciones clínicamente significativas entre los enfermos con Hp pre y postcapilar. La segunda parte será el análisis de supervivencia de los sujetos con HAP en comparación con aquellos enfermos que fueron reclasificados como HP grupo 2 (postcapilar).

**Tabla 1.- Características generales de la población**

Características	Total de sujetos (n=299)	
	Media + D.E.	N(%)
<b>Sociodemográficas</b>		
Sexo		
	Hombre	53(17.73%)
	Mujer	246(82.27%)
Edad (años)	38.52+ 14.61	
Mediana de edad (RI)	38.26 (28.10-48.79)	
Categoría de nivel socioeconómico (NSE)	2.16+ 1.59	
Mediana de NSE (RI)	2(1-3)	
Categorías de edad		
	<20 años	44(14.81%)
	20-29 años	38(12.79%)
	30-39 años	87(29.29%)
	40-49 años	62(20.88%)
	50-59 años	42(14.14%)
	60 años y más	24(8.08%)
<b>Antropométricas</b>		
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	24.08+ 4.77	
Categorías de IMC		
	Peso normal	148(51.57%)
	Peso bajo	31(10.8%)
	Sobrepeso	77(26.83%)
	Obesidad	31(10.8%)
<b>Clínicas</b>		
Categoría de Hipertensión pulmonar		
	Postcapilar (combinada y aislada)	41(13.71%)
	Precapilar atípica	26(8.7%)
	Precapilar típica	232(77.59%)

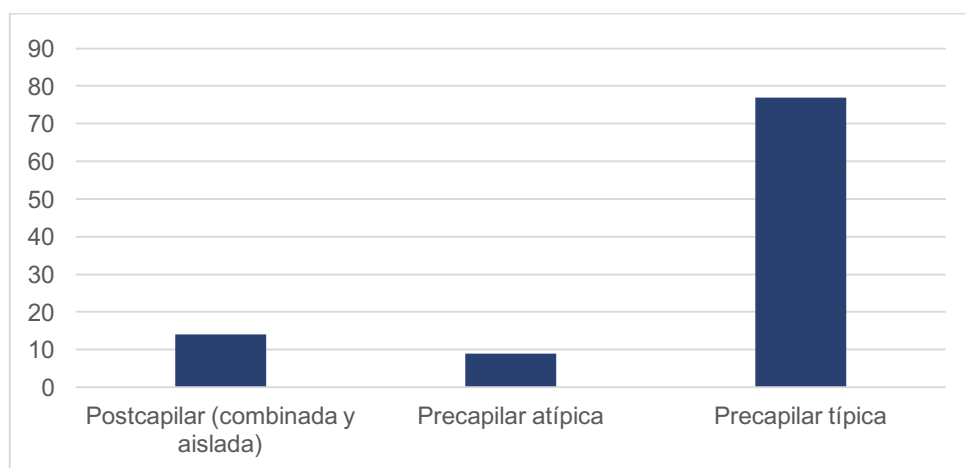
HT arterial pulmonar primaria		
	Idiopática/hereditaria	157(52.51%)
	Congénita	96(32.11%)
	Del tejido conectivo	33(11.04%)
	Otras causas	13(4.35%)
<hr/>		
	Hipotiroidismo	73(24.41%)
<hr/>		
	Diabetes	24(8.03%)
<hr/>		
	Hipertensión arterial sistémica	45(15.01%)
<hr/>		
	Hist. de enfermedad estructural cardíaca izq	26(8.7%)
<hr/>		
	Falla del ventrículo derecho	76(25.42%)
<hr/>		
NYHA al diagnóstico		
	Clase I	71(23.83%)
	Clase II	151(50.67%)
	Clase III	70(23.49%)
	Clase IV	6(2.01%)
<hr/>		
	Fallecidos	64(21.4%)
<hr/>		
<b>Cateterismo</b>		
	Resist. Vascular Pulmonar (U. Wood)	13.57+ 8.47
<hr/>		
	Presión media de la arteria pulmonar (mmHg)	63.56+ 21.19
<hr/>		
	Presión media de la aurícula der. (mmHg)	9.24+ 10.91
<hr/>		
	Presión media de la aurícula der. (>18mmHg)	19(7.54%)
<hr/>		
	Gasto cardíaco (L/min)	4.62+ 1.93
<hr/>		
	Cuña (mmHg)	9.78+ 5.31
<hr/>		
	Gradiente transpulmonar (mmHg)	53.81+ 21.27
<hr/>		
	Gradiente diastólico (mmHg)	30.16 + 14.30
<hr/>		
<b>Ecocardiograma</b>		
	Diámetro diastólico del ventrículo der.(mm)	45.27+ 9.76
<hr/>		
	Diámetro diastólico del ventrículo izq. (mm)	36.39+ 8.32
<hr/>		
	Relación VD/VI	1.56+ 3.17
<hr/>		
	Derrame pericárdico	37(15.74%)
<hr/>		
	Movimiento paradójico del septum	118(48.16%)
<hr/>		
<b>Resultados de laboratorio</b>		
	Creatinina (mg/dl)	0.89+ 0.27
<hr/>		
	Proteína C reactiva (mg/dl)	13.95+ 40.21
<hr/>		
	Sodio (meq)	139.11+ 4.03
<hr/>		
	ADE (%)	14.95+ 2.56
<hr/>		
	Bilirrubina total (mg/dl)	1.32+ 1.72
<hr/>		
<b>Lapso de tiempo</b>		
	Tiempo transcurrido en meses desde el dx.	91.44+ 88.53
<hr/>		
	Tiempo transcurrido en años desde el dx.	7.52+ 7.28
<hr/>		

Tratamiento	
Terapia combinada	153(51.86%)
Bloqueadores de los canales de calcio	38(12.71%)
Antagonista del receptor de endotelina	98(32.78%)
Prostaciclina oral	25(8.42%)
Selexipag	5(1.67%)
Riociguat	4(1.34%)
Inhibidor de la fosfodiesterasa	145(48.49%)

En nuestro registro se puede observar que el 82% de los casos con HP fueron femeninos con una mediana de edad de 38 años, de manera particular por grupo etario se observó que el 50% de los enfermos se encontraban de los 30-49 años de edad. Por otra parte, se observó IMC de 24% como mediana con un 36% de los enfermos con sobrepeso y obesidad.

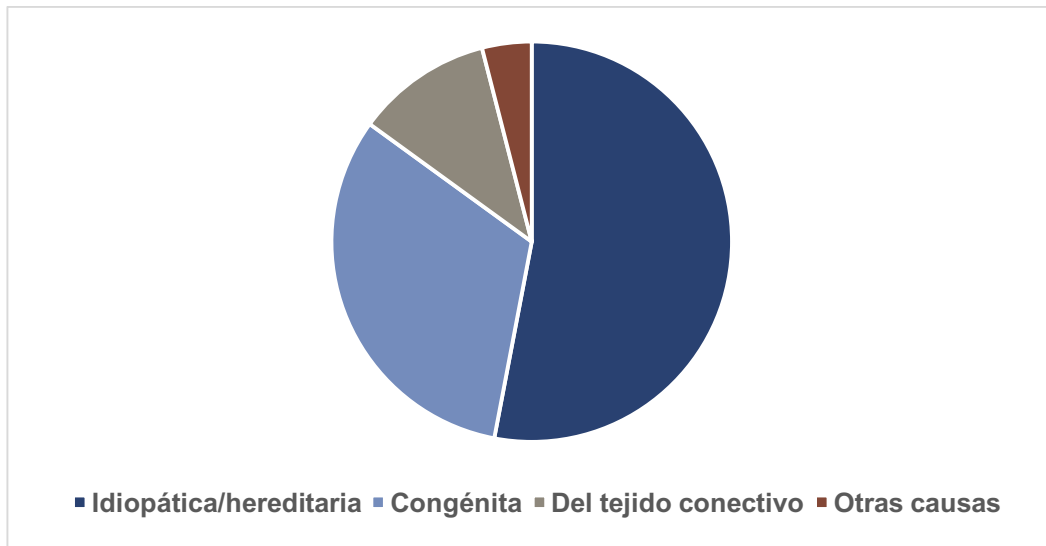
En relación a las variables clínicas se observó que el 86% de los enfermos fueron reclasificados con HAP, de este grupo de enfermos a su vez se subdividieron en típicos (77%) y atípicos (9%); por otra parte, el 14% de los enfermos con sospecha inicial de HAP fueron reclasificados con HP postcapilar (combinada y aislada). (Ver Fig. 1)

**Figura 3.- Categorías de Hipertensión Pulmonar**



Del grupo de enfermos con HAP se observó que el 52% de los enfermos tenían HAPi, el 32% con cardiopatías congénitas, 11% con enfermedades del tejido conectivo y 4% otras causas (inducido por drogas e infección por VIH) (Ver Fig. 2). En relación a factores de riesgo cardiovasculares se observó que el 15% del enfermo tenían concomitantemente HAS, asimismo, se evaluó que únicamente el 8% de los enfermos tenían diabetes mellitus 2. En cuanto al curso clínico de los enfermos evaluados el 25% presentó falla de ventrículo derecho, con una mortalidad reportada de 21.4% de manera global

**Figura 2.- Categorías de HAP**

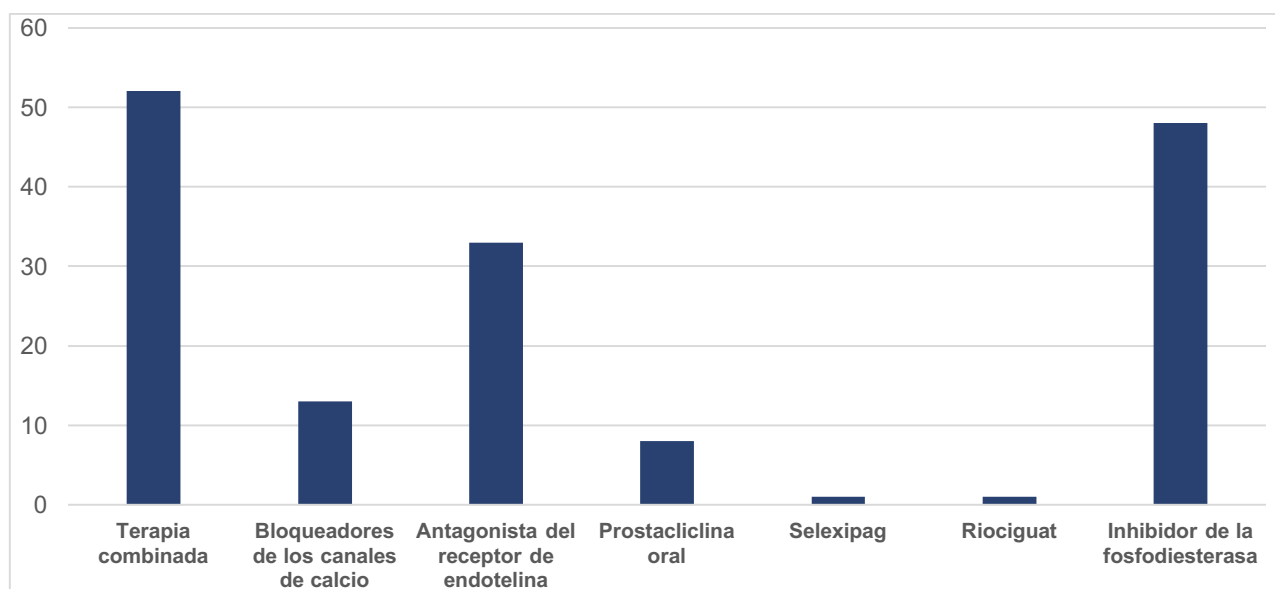


En relación a la evaluación invasiva mediante cateterismo derecho se observó que de manera global los enfermos presentaban PRV de 13.5u W, con una mPAP de 64mmHg, RAP de 9.24mmHg, sin embargo, de manera específica se observó que el 7.54% de los enfermos presentaron como dato de mal pronóstico RAP > de 18mmHg; el gasto cardiaco promedio fue de 4.6l/min, con los correspondientes gradientes de presión pulmonar: DPG 30.16mmHg y TPG 53.81mmHg.

En cuanto a la evaluación no invasiva, de los parámetros disponibles para su evaluación encontramos diámetro diastólico del VD de 45.2mm, y diámetro diastólico de VI de 36.39, lo que condiciona una relación VD/VI promedio de 1.56; el 15% de los enfermos presentaron derrame pericárdico y el 49% de los enfermos presentaron movimiento septal paradójico. Por otra parte, se evaluaron parámetros bioquímicos, creatinina con un valor medio de 0.89mg/dl, PCR de 13.95 mg/dl, Na de 139 mEq, ADE 15% y bilirrubina total de 1.32mg/dl.

En relación al tratamiento el 52% de los enfermos recibieron terapia combinada, con el 13% con inhibidores de canales de calcio, 33% ERA, el 8% con prostanoides, 1% recibió Selexipag, el 1% Riociguat y el 49% recibieron iPDE5. En general lo enfermos fueron evaluados con un tiempo en años transcurrido desde el diagnóstico promedio de 77.5 años; hecho que pude ser comparable con el estudio COMPARE. (Ver tabla 1 y fig 3)

**Figura 3.- Uso de fármacos específicos para HAP**



**Tabla 2.- Análisis con pruebas bivariadas**

Características	Postcapilar (combinada y aislada)	Precapilar atípica	Precapilar típica	p
	(n=41) Media + D.E. N(%)	(n=26) Media + D.E. N(%)	(n=232) Media + D.E. N(%)	
<b>Sociodemográficas</b>				
Sexo				0.39
Hombre	8(19.51%)	2(7.69%)	43(18.53%)	
Mujer	33(80.49%)	24(92.31%)	189(81.47%)	
Edad (años)	39.74+ 13.39	47.93+ 15.27	37.24+ 14.39	<0.01
Mediana de edad (RI)	39.28(32.15-48.56)	49.02(36.38-61.83)	37.53(26.27-47.33)	
Categoría de nivel socioeconómico (NSE)	2.12+ 1.72	2.19+ 1.20	2.16+ 1.61	0.98
Mediana de NSE (RI)	2(1-2)	2(1-2)	2(1-3)	
Categorías de edad				0.01
<20 años	2(4.88%)	2(7.69%)	40(17.39%)	
20-29 años	5(12.2%)	1(3.85%)	32(13.91%)	
30-39 años	16(39.02%)	7(26.92%)	64(27.83%)	
40-49 años	9(21.95%)	4(15.38%)	49(21.3%)	
50-59 años	6(14.63%)	5(19.23%)	31(13.48%)	
60 años y más	3(7.32%)	7(26.92%)	14(6.09%)	
<b>Antropométricas</b>				
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	24.1+ 4.41	31.2+ 6.09	23.25+ 3.92	<0.01
Categorías de IMC				<0.01
Peso normal	16(43.24%)	3(11.54%)	129(57.59%)	

Peso bajo	5(13.51%)	0	26(11.61%)	
Sobrepeso	12(32.43%)	7(26.92%)	58(25.89%)	
Obesidad	4(10.81%)	16(61.54%)	11(4.91%)	
<b>Clínicas</b>				
HT arterial pulmonar primaria				0.02
Idiopática/hereditaria	31(75.61%)	12(46.15%)	114(49.14%)	
Congénita	8(19.51%)	7(26.92%)	81(34.91%)	
Del tejido conectivo	1(2.44%)	6(23.08%)	26(11.21%)	
Otras causas	1(2.44%)	1(3.85%)	11(4.74%)	
Hipotiroidismo	9(21.95%)	19(73.08%)	45(19.40%)	<0.01
Diabetes	1(2.44%)	19(73.08%)	4(1.72%)	<0.01
Hipertensión arterial sistémica	6(14.63%)	24(92.31%)	15(6.47%)	<0.01
Hist. de enfermedad estructural cardíaca izq.	8(19.51%)	2(7.69%)	16(6.90%)	0.03
Falla del ventrículo derecho	15(36.59%)	5(19.23%)	56(24.14%)	0.18
NYHA al diagnóstico				0.41
Clase I	7(17.07%)	10(38.46%)	54(23.38%)	
Clase II	21(51.22%)	9(34.62%)	121(52.38%)	
Clase III	12(29.27%)	7(26.92%)	51(22.08%)	
Clase IV	1(2.44%)	0	5(2.16%)	
Fallecidos	16(39.02%)	5(19.23%)	43(18.53%)	0.01
<b>Cateterismo</b>				
Resist. Vascular Pulmonar (U. Wood)	14.4+ 7.75	11.93+ 6.66	13.54+8.79	0.63
Presión media de la arteria pulmonar (mmHg)	69.18+ 21.73	61.92+ 21.22	62.7+ 21.02	0.19
Presión media de la aurícula der. (mmHg)	13.61+ 13.96	10.54+ 7.95	8.15+ 10.29	0.01
Presión media de la aurícula der. (>18mmHg)	10(25.64%)	2(8.70%)	7(3.68%)	<0.01
Gasto cardíaco (L/min)	3.89+ 1.63	4.98+ 1.85	4.74+1.97	0.03
Cuña (mmHg)	18.71+ 4.55	8.54+ 2.21	7.79+ 3.07	<0.01
Gradiente transpulmonar (mmHg)	50.6+ 21.96	51.44+ 22.33	54.85+ 21.02	0.46
Gradiente diastólico (mmHg)	26.86+ 18.17	28.81+ 14.39	31.09+ 13.21	0.22
<b>Ecocardiograma</b>				
Diámetro diastólico del ventrículo der. (mm)	43.79+ 10.39	44.53+ 8.68	45.59+ 9.77	0.63
Diámetro diastólico del ventrículo izq. (mm)	36.48+ 9.56	38.18+ 6.73	36.22+ 8.25	0.65
Relación VD/VI	3.07+ 8.68	1.27+ 0.41	1.34+ 0.51	0.03
Derrame pericárdico	5(15.62%)	5(26.32%)	27(14.67%)	0.37
Movimiento paradójico del septum	20(60.61%)	6(33.33%)	92(47.42%)	0.15



<b>Resultados de laboratorio</b>				
Creatinina (mg/dl)	0.91+ 0.27	0.86+ 0.19	0.88+ 0.27	0.73
Proteína C reactiva (mg/dl)	7.9+ 11.14	23.2+ 49.56	13.39+ 41.74	0.58
Sodio (meq)	138.7+ 4.52	140.33+ 4.89	139.06+ 3.83	0.36
ADE (%)	15.31+ 3.21	14.5+ 1.39	14.94+ 2.54	0.58
Bilirrubina total (mg/dl)	1.79+ 2.68	1.24+ 1.26	1.23+ 1.5	0.28
<b>Lapso de tiempo</b>				
Tiempo transcurrido en meses desde el dx.	67.6+ 59.88	99.52+ 100.33	94.82+ 91.05	0.17
Tiempo transcurrido en años desde el dx.	5.56+ 4.92	8.18+ 8.25	7.79+ 7.48	
<b>Tratamiento</b>				
Terapia combinada	25(60.98%)	14(56%)	114(49.78%)	0.51
Bloqueadores de los canales de calcio	3(7.32%)	6(23.08%)	29(12.50%)	0.17
Antagonista del receptor de endotelina	20(48.78%)	6(23.08%)	72(31.03)	0.05
Prostaciclina oral	4(9.76%)	0	21(9.13%)	0.28
Selexipag	0	0	5(2.16%)	NE
Riociguat	0	1(3.85%)	3(1.29%)	0.4
Inhibidor de la fosfodiesterasa	17(41.46%)	15(57.69%)	113(48.71%)	0.44

En cuanto el análisis por pruebas bivariadas (*Ver tabla 2*) observamos que no existió ninguna diferencia entre géneros; sin embargo, con cierta tendencia a una mayor prevalencia con el género femenino, probablemente en relación a la incidencia; no existió ninguna diferencia estadísticamente significativa con el nivel socioeconómico. Cuando se evaluó incidencia por edad, observamos que estas entidades tienen cierta evolución en el tiempo, esto es, las primeras tres décadas de la vida los casos de HP precapilar típica tienen mayor incidencia sobre las otras dos; durante la tercera y cuarta década de la vida los casos de HP postcapilar fueron los predominantes y durante la quinta y sexta décadas de la vida la incidencia fue mayor con los pacientes con HP precapilar atípica; todo esto estadísticamente significativo.

Esto puede ir en relación a los factores de riesgo cardiovasculares propios de la raza hispana; como se demostró a nivel mundial por lo general los casos Hp son más comunes en las primeras dos décadas de la vida y la mayor incidencia de los casos de HP postcapilar atípica durante la 5 y sexta década de la vida puede ir en relación a que es la propia evolución de los casos con HP precapilar típica aunado a los factores de riesgo CV comunes en la población general.

En relación a las variables clínicas, realmente no existe ninguna categoría de HAP que domine sobre la otra en cuanto a su presentación clínica en relación a su reclasificación como postcapilares o pre capilares. Sin embargo, cuando evaluamos los factores de riesgo, observamos que los enfermos con HP precapilar atípica tienen mayor IMC con promedio de 31.2, aunado a una mayor incidencia de obesidad con el 62%; sin embargo, logramos observar una mayor incidencia de sobrepeso en enfermos con HP postcapilar con el 32%; todo esto ejemplifica claramente la correlación clínica entre el descontrol bariátrico y la HP postcapilar y precapilar atípica.

Asimismo, continuando con la evaluación de factores de riesgo CV observamos que los enfermos con HP precapilar atípica tienen mayor incidencia de diabetes mellitus 2, HAS, hipotiroidismo; sin poder dejar en claro si estas condiciones clínicas son factores de riesgo preestablecidos o consecuencias tanto de la evolución de la enfermedad o consecuencia de la terapia farmacológica. Cuando evaluamos la clase funcional se observa claramente cómo va ligada con el pronóstico, es decir falla de VD y muerte; no existe diferencia significativa en la clase NYHA sin embargo observamos una tendencia en enfermos con falla de VD la cual es mayor en aquellos pacientes con HP postcapilar (37%), en estos enfermos observamos que en el 32% de los casos la clase NYHA era III-IV. Por otro lado, al observar la mortalidad, se nota una tendencia a una mayor incidencia en los enfermos con HP postcapilar con el 39%; por lo tanto, se puede concluir que los enfermos con HP postcapilar tienen mayor incidencia en mortalidad aunado a una peor clase funcional y mayor incidencia de falla del VD.

La evaluación hemodinámica, se observó cómo se predecía que la presión en cuña o D2VI tiene un impacto primordialmente en los enfermos con HP-postcapilar con una mediana de cuña de 18.7mmHg, asimismo, los enfermos con HP postcapilar tienen como factor de mal pronóstico el incremento del RAP y cuando esta presión es mayor de 18mmHg se torna estadísticamente significativa como factor de mal pronóstico en enfermos con HP postcapilar. A diferencia de otros estudios internacionales los gradientes traspulmonar y diastólico no tienen impacto significativo.

Cuando se analizó la evaluación no invasiva mediante ecocardiografía no se observa ningún dato que refleje diferencia estadísticamente significativa, sin embargo, la relación VD/VI refleja una tendencia hacia estar en  $3.07 \pm 8.7$  en los enfermos con HP postcapilar; hecho que probablemente vaya en relación a la

progresión de la enfermedad afectando el funcionamiento del VD, traducido clínicamente como dilatación, correlación clínica con falla de este. Los análisis bioquímicos no demostraron significancia estadística entre los grupos.

El análisis en relación a la terapia, de manera grupal no observamos ninguna significancia estadística; sin embargo, podemos observar la tendencia que existió en aquellos enfermos con HP postcapilar con el uso de ERA, ya que el 49% de estos enfermos se encontró bajo tratamiento con estos fármacos; sin encontrar diferencias clínicamente significativas con el resto de los grupos y fármacos.

### Análisis de supervivencia

**Tabla 3.- Características y diferencias clínicas de enfermos vivos con enfermos fallecidos**

Características		Vivos	Fallecidos	p*
		(n=235) Media + D.E. N(%)	(n=64) Media + D.E. N(%)	
<b>Sociodemográficas</b>				
Sexo	Hombre	40(17.02%)	13(20.31%)	0.54
	Mujer	195(82.98%)	51(79.69%)	
Edad (años)		39.33± 14.75	35.56± 13.77	0.06
Mediana de edad (RI)		39.17(29.34-49.29)	33.74(26.54-45.07)	
Categoría de nivel socioeconómico (NSE)		2.15± 1.68	2.20+ 1.22	0.08
Mediana de NSE (RI)		2(1-2)	2(1-3)	
Categorías de edad	<20 años	32(13.73%)	12(18.75%)	
	20-29 años	29(12.45%)	9(14.06%)	
	30-39 años	65(27.9%)	22(34.38%)	
	40-49 años	51(21.89%)	11(17.19%)	
	50-59 años	35(15.02%)	7(10.94%)	
	60 años y más	21(9.01%)	3(4.69%)	
<b>Antropométricas</b>				
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )		24.07+4 .8	24.14+ 4.73	0.37
Categorías de IMC	Peso normal	127(55.7%)	21(35.59%)	
	Peso bajo	22(9.65%)	9(15.25%)	
	Sobrepeso	55(24.12%)	22(37.29%)	
	Obesidad	24(10.52%)	7(11.86%)	

<b>Clínicas</b>			
Tipo de HT pulmonar			0.01
	Postcapilar (combinada y aislada)	25(10.64%)	16(25%)
	Precapilar atípica	21(8.94%)	5(7.81%)
	Precapilar típica	189(80.43%)	43(67.19%)
HT arterial pulmonar primaria			<0.001
	Idiopática/hereditaria	118(50.21%)	39(60.94%)
	Congénita	91(38.72%)	5(7.81%)
	Del tejido conectivo	18(7.66%)	15(23.44%)
	Otras causas	8(3.4%)	5(7.81%)
Hipotiroidismo		55(23.4%)	18(28.12%)
Diabetes		19(8.09%)	5(7.81%)
Hipertensión arterial sistémica		35(14.89%)	10(15.62%)
Hist. de enfermedad estructural cardíaca izq		14(5.96%)	12(18.75%)
Falla del ventrículo derecho		33(14.04%)	43(67.19%)
NYHA al diagnóstico			<0.001
	Clase I	68(29.06%)	3(4.69%)
	Clase II	113(48.29%)	38(59.38%)
	Clase III	48(20.51%)	22(34.38%)
	Clase IV	5(2.14%)	1(1.56%)
<b>Cateterismo</b>			
Resist. Vascular Pulmonar (U. Wood)		13.14+ 8.31	15.24+ 8.93
Presión media de la arteria pulmonar (mmHg)		62.29+ 21.52	68.25+ 19.39
Presión media de la aurícula der. (mmHg)		8.81+ 10.73	10.97+ 11.59
Presión media de la aurícula der. (>18mmHg)		14(6.9%)	5(10.2%)
Gasto cardíaco (L/min)		4.68+ 1.96	4.44+ 1.83
Cuña (mmHg)		9.1+ 4.91	12.13+ 5.97
Gradiente transpulmonar (mmHg)		53.03+ 21.53	56.66+ 20.28
Gradiente diastólico (mmHg)		29.64+ 14.01	32.05+ 15.35
<b>Ecocardiograma</b>			
Diámetro diastólico del ventrículo der.(mm)		45.08+ 9.91	46.08+ 9.15
Diámetro diastólico del ventrículo izq. (mm)		36.82+ 8.22	34.84+ 8.57
Relación VD/VI		1.29+ 0.49	2.62+ 7.02
Derrame pericárdico		26(14.13%)	11(21.57%)
Movimiento paradójico del septum		82(42.49%)	36(69.23%)

<b>Resultados de laboratorio</b>			
Creatinina (mg/dl)	0.87+ 0.27	0.95+ 0.26	0.02
Proteína C reactiva (mg/dl)	16.57+ 46.17	6.36+ 8.58	0.84
Sodio (meq)	139.34+ 3.7	138.32+ 4.98	0.19
ADE (%)	14.86+ 2.42	15.28+ 3.05	0.76
Bilirrubina total (mg/dl)	1.31+ 1.84	1.35+ 1.18	0.5
<b>Lapso de tiempo</b>			
Tiempo transcurrido en meses desde el dx.	98.13+ 93.14	66.83+ 63.74	0.01
Tiempo transcurrido en años desde el dx.	8.07+ 7.66	5.49+ 5.24	0.01
<b>Tratamiento</b>			
Terapia combinada	122(52.59%)	31(49.21%)	0.14
Bloqueadores de los canales de calcio	34(14.47%)	4(6.25%)	0.08
Antagonista del receptor de endotelina	70(29.79%)	28(43.75%)	0.03
Prostacliclina oral	15(6.41%)	10(15.87%)	0.02
Selexipag	5(2.13%)	0	0.23
Riociguat	3(1.28%)	1(1.56%)	0.87
Inhibidor de la fosfodiesterasa	117(49.79%)	28(43.75%)	0.39

Según los datos recabados de supervivencia, 153 sujetos (51.1%) continuaron vivos en última fecha registrada, 64 sujetos (21.4%) con HP fallecieron y 82 sujetos (27.4%) tuvieron pérdida del seguimiento. En relación a la supervivencia podemos analizar que la edad es una variable marginalmente significativa, esto se evidencia ya que el promedio de edad de los enfermos que fallecieron fue de 36 años vs 39 años de los enfermos vivos al seguimiento. De los enfermos con HAP es de mencionar que el subgrupo que mayor supervivencia tienen son los enfermos con cardiopatías congénitas a diferencia de los enfermos con HAP idiopática y con enfermedades del tejido conectivo quienes presentaron mayor incidencia de mortalidad, esto con significancia estadística.

Por otro lado, los enfermos que fallecieron en nuestro registro en comparación con los vivos, tuvieron una mayor incidencia de cardiopatía estructural del lado izquierdo (19%), mayor incidencia de falla de VD (68%) y peor clase funcional (NYHA III, 34% vs 20% respectivamente).

En relación a la evaluación invasiva se observó que presión de cuña fue mayor en pacientes que fallecieron en relación con los vivos (12mmHg vs 9mmHg, respectivamente). La presión media de la arteria pulmonar

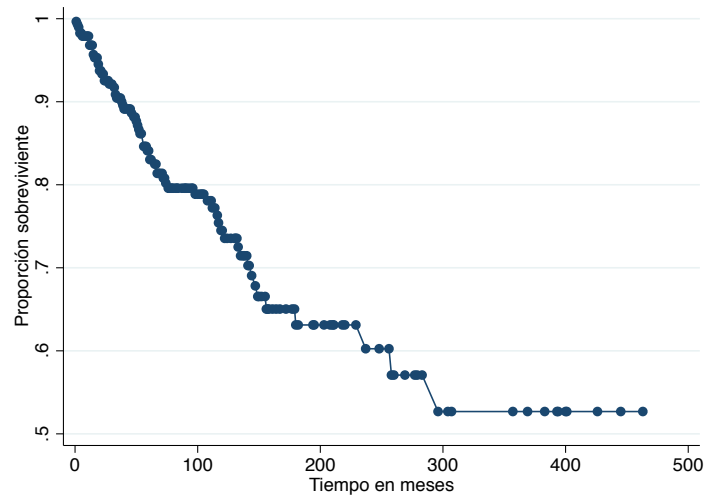
presentó tendencia a ser mayor en los enfermos que fallecieron (68.25mmHg VS 62mmHg); de igual manera la RAP demostró tendencia a ser mayor en los enfermos que fallecieron (68mmHg vs 62mmHg). En cuestión a la evaluación no invasiva, observamos relación VD/VI demostró tener una tendencia hacia los enfermos fallecidos (2.6 vs 1.2 respectivamente); sin embargo, el movimiento septal paradójico demostró ser significativamente factor asociado a mortalidad, presente en un 69% de los pacientes que fallecieron (42% de los pacientes vivos). No se observaron diferencias significativas con la evaluación de biomarcadores o estudios bioquímicos.

En relación a la terapia recibida, existe una tendencia hacia los pacientes que fallecieron en comparación con los pacientes vivos con el uso de ERA (43.7% vs 30%, respectivamente) y prostanoides (15.8% vs 6.41%, respectivamente). Sin diferencias observadas en los pacientes bajo terapias combinadas, iPDE5 o inhibidores de canales de calcio.

Los pacientes que fallecieron en comparación con los enfermos vivos demostraron tener un menor tiempo transcurrido desde el diagnóstico en meses (66 meses vs 98 meses) y años (5 años vs 8 años), esto es que los enfermos que fallecieron más rápido en relación a su contraparte.

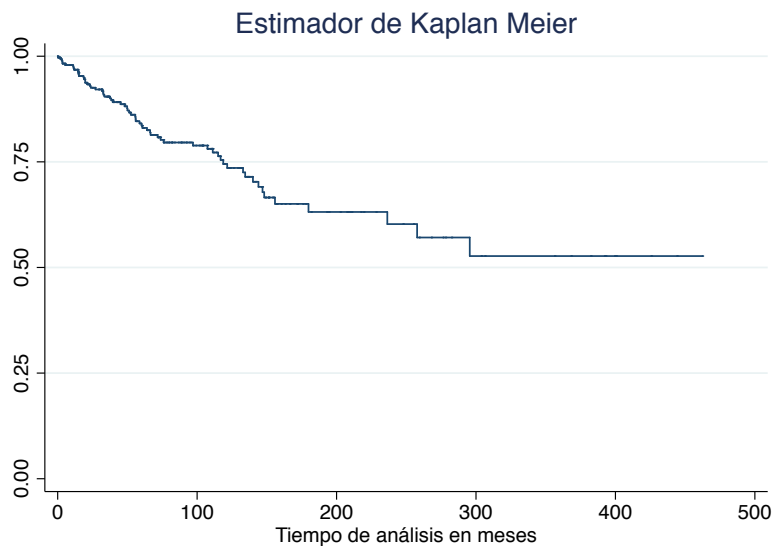
Se evaluó el tiempo de seguimiento de los enfermos, se observó que los sujetos vivos tuvieron un seguimiento en promedio mayor, mas meses, en comparación con los sujetos que fallecieron, lo que puede traducir cursos de enfermedad más tórpidos, ya que los sujetos que fallecieron tuvieron eventos de mortalidad relativamente más rápidos; el promedio de seguimiento de los enfermos que fallecieron fue de 66.8 meses vs 98.13 meses de los enfermos vivos. El tiempo promedio de seguimiento de los sujetos fue de 91.6 meses; con un máximo de 462 meses y mínimo de 0.1 meses.

**Figura 4.- Estimador de supervivencia**



Se mostró la proporción de sujetos que se mantuvieron vivos durante los meses de seguimiento. La proporción no disminuyen a menos del 50% a lo largo del seguimiento, observando una estabilidad en la mortalidad a partir del mes 300. (Ver Fig 4).

**Figura 5.- Función de Supervivencia**



En relación a la función de supervivencia global, (ver fig. 5), se demuestra que la probabilidad de los sujetos de mantenerse vivos durante los primeros 100 meses es del 75%. Se vuelve a presentar estabilidad en la función de supervivencia a partir del mes 300.

**Tabla 4. Tiempo de Supervivencia en sujetos con hipertensión pulmonar desde el momento del diagnóstico**

Características	Mediana de supervivencia (meses)	p (Prueba logrank)
<b>Sociodemográficas</b>		
Sexo		0.72
	Hombre	295.53
	Mujer	297.99*
Categorías de edad		0.01
	<20 años	257.76
	20-29 años	<b>148.1</b>
	30-39 años	295.53
	40-49 años	335.35*
	50-59 años	352.94*
	60 años y más	296.74*
<b>Antropométricas</b>		
Categorías de IMC		0.03
	Peso normal	<b>346.01*</b>
	Peso bajo	<b>179.86</b>
	Sobrepeso	236.4
	Obesidad	257.76
<b>Clínicas</b>		
Tipo de HT pulmonar		<0.01
	Postcapilar (combinada y aislada)	<b>155.83</b>
	Precapilar atípica	282.31*
	Precapilar típica	324.15*
HT arterial pulmonar primaria		<0.001
	Idiopática/hereditaria	236.4
	Congénita	<b>432.61*</b>
	Del tejido conectivo	66.3
	Otras causas	257.76
Hipotiroidismo		0.86
		257.76
Diabetes		0.76
		290.43*
Hipertensión arterial sistémica		0.69
		291.97*
Hist. de enfermedad estructural cardíaca izq.		<0.01
		115.06
Falla del ventrículo derecho		<0.001
		<b>75.93</b>
NYHA al diagnóstico		
	Clase I	412.70*
	Clase II	257.76
	Clase III	<b>255.48*</b>
	Clase IV	<b>43.85*</b>
<b>Ecocardiograma</b>		
Derrame pericárdico		<0.01
		95.72*
Movimiento paradójico del septum		<0.001
		140.03

\*Valores estimados mediante media restringida, las medias tienden a estar infraestimadas



En cuanto al análisis de supervivencia podemos observar que en cuanto al grupo etéreo los sujetos con menor probabilidad de supervivencia fueron aquellos sujetos de la tercera década de la vida con una mediana de supervivencia en meses de 148 vs aquellos sujetos en la sexta década de la vida, 352 meses; lo que sugiere cursos más agresivos a menor edad. (ver *fig. 4*)

Por otra parte, el peso resulta ser una variable de buen pronóstico para supervivencia, ya que aquellos sujetos con peso normal tuvieron una supervivencia mayor a cualquier otro grupo, con una supervivencia de 346 meses, por otra parte, el peso bajo demostró tener una menor mediana de supervivencia, en relación a resto de los grupos, con una mediana de 179.8 meses.

Cuando se compararon los grupos de sobrepeso y obesidad, existe una menor mediana de supervivencia en sujetos con sobrepeso en comparación con aquellos con obesidad; lo que puede traducir un efecto similar a la paradoja de la obesidad en relación con la muerte de origen cardiovascular.

El tipo de HP demostró ser un factor relacionado directamente con la supervivencia, ya que los sujetos con HP postcapilar tuvieron una menor mediana de supervivencia en comparación con los otros grupos (155 meses); asimismo al comparar los sujetos con HP precapilar típica vs atípica, se demostró que aquellos sujetos con HP atípica tienen menor mediana de supervivencia en relación con aquellos que tienen HP típica, ( 282 meses vs 324 meses); lo que sugiere que los factores de riesgo cardiovasculares tienen una interacción en la evolución natural de la enfermedad y por ende en el pronóstico de estos enfermos; sin embargo al analizar de manera individual los factores de riesgo CV como diabetes, HAS no demostraron tener impacto estadísticamente significativo. Lo que indica que el efecto sobre el pronóstico de estos factores resulta como un conjunto y no de manera individual.

Por otra parte, al analizar la categoría de HAP, se observó que el paciente con Cardiopatías congénitas tiene la mayor mediana de supervivencia (432 meses), seguida de HAP idiopática (236 meses) y con menor mediana de supervivencia en aquellos sujetos con HAP por enfermedades del tejido conectivo (66.3 meses); sugiriendo el curso más agresivo y a edades más tempranas de los enfermos con HAP por enfermedades del tejido conectivo.

En cuanto a los factores asociados a menor tasa de supervivencia encontramos que los sujetos con clase funcional III-IV tienen medianas de supervivencia de 255 y 43 meses, respectivamente, significativamente menores que aquellos sujetos con clase funcional NYHA I-II; de manera complementaria exploramos la supervivencia de aquellos sujetos con cardiopatías estructurales izquierdas (115 meses), disfunción del VD (75 meses); asimismo como está demostrado en la literatura mundial factores de mal pronóstico tales como derrame pericárdico y movimiento septal paradójico demostraron tener tasas de supervivencia menores (95 meses y 140 meses, respectivamente).

**Tabla 5.- Modelo de riesgo de Supervivencia de Cox**

<b>Modelo crudo</b>	<b>Hazard ratio (HR)</b>	<b>p</b>	<b>IC95%</b>
<b>Tipo de HT pulmonar</b>			
Postcapilar (combinada y aislada)	1		
Precapilar atípica	0.37	0.05	[0.13, 1.01]
<b>Precapilar típica</b>	<b>0.36</b>	<b>&lt;0.01</b>	<b>[0.20,0.65]</b>
<b>Modelo ajustado</b>	<b>Hazard ratio (HR)</b>	<b>p</b>	<b>IC95%</b>
<b>Sexo</b>			
Mujer	1		
Hombre	1.14	0.74	[0.54,2.38]
<b>Categorías de edad</b>			
<20 años	1		
20 a <30 años	0.69	0.54	[0.22,2.21]
30 a <40 años	0.59	0.24	[0.24,1.44]
<b>40 a &lt;50 años</b>	<b>0.13</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>[0.05,0.38]</b>
<b>50 a &lt;60 años</b>	<b>0.14</b>	<b>&lt;0.01</b>	<b>[0.04,0.45]</b>
<b>60 y más años</b>	<b>0.09</b>	<b>&lt;0.01</b>	<b>[0.02,0.41]</b>
<b>Tipo de HT pulmonar primaria</b>			
idiopática/hereditaria	1		
<b>Congénita</b>	<b>0.13</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>[0.04,0.39]</b>
<b>Del tejido conectivo</b>	<b>4.38</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>[2.01,9.53]</b>
Otras causas	0.45	0.21	[0.13,1.55]

### Tipo de HT pulmonar

Postcapilar (combinada y aislada)	1		
Precapilar (atípica)	0.45	0.22	[0.13,1.6]
<b>Precapilar (típica)</b>	<b>0.39</b>	<b>0.01</b>	<b>[0.18,0.82]</b>

### NYHA al diagnóstico

Clase I	1		
Clase II	2.91	0.09	[0.84,10.11]
<b>Clase III</b>	<b>6.25</b>	<b>&lt;0.01</b>	<b>[1.68,23.2]</b>
Clase IV	7.52	0.12	[0.61,92.83]

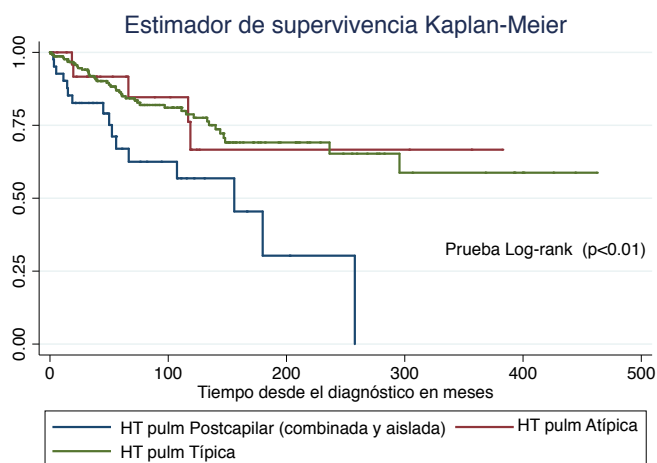
Antecedente de enfermedad estructural izquierda 2.50 0.04 [1.05,5.95]

### Tratamiento

Antagonistas del receptor de endotelina (ERA)	0.97	0.96	[0.37,2.58]
Inhibidor de fosfodiesterasa (PDE5)	1.15	0.77	[0.45,2.92]
Bloqueadores de los canales de calcio	0.22	0.08	[0.04,1.2]
Prostaciclina oral	2.53	0.13	[0.75,8.47]

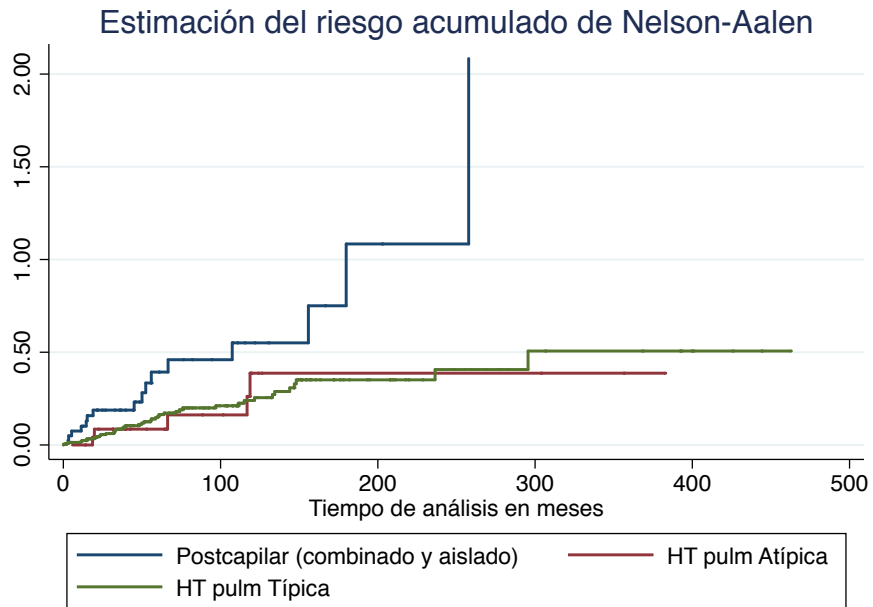
El modelo fue ajustado además por nivel socioeconómico e IMC

**Figura 6.- Estimación de Supervivencia**

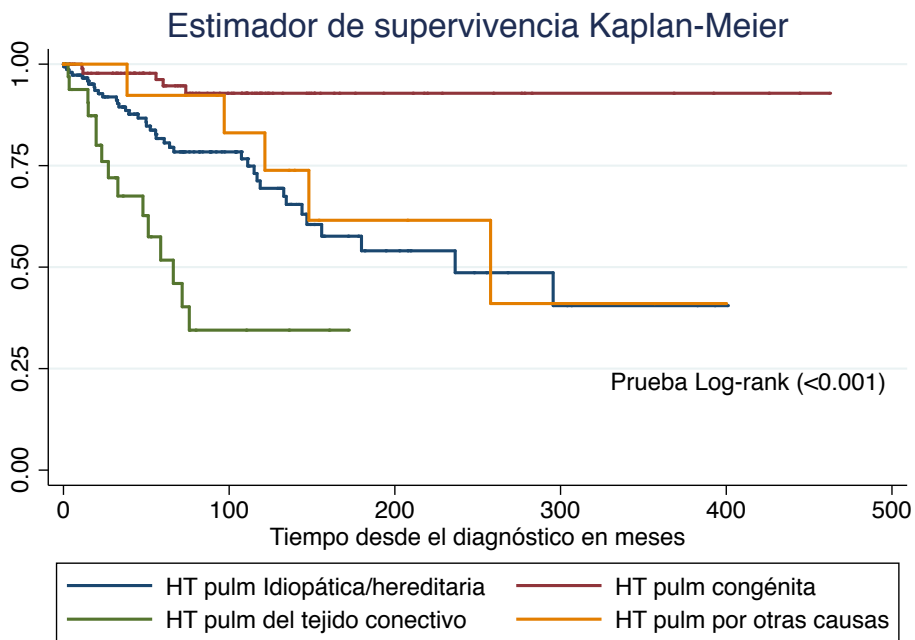


Comparaciones mediante T de Student o U de Mann Whitney para variables numéricas. Comparaciones mediante Ji cuadrada o test exacto de Fisher para variables categóricas.

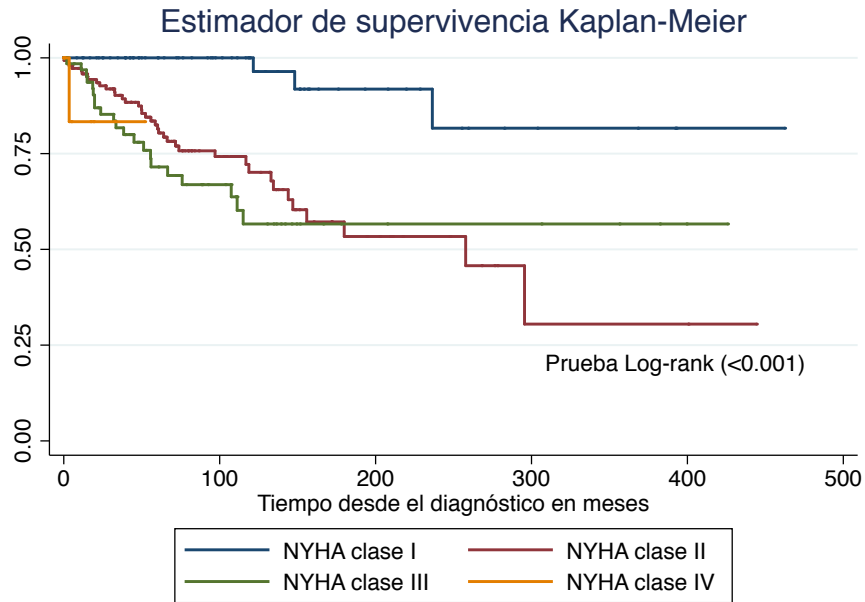
### 6.1.- Estimación de supervivencia en relación a la categoría de HP



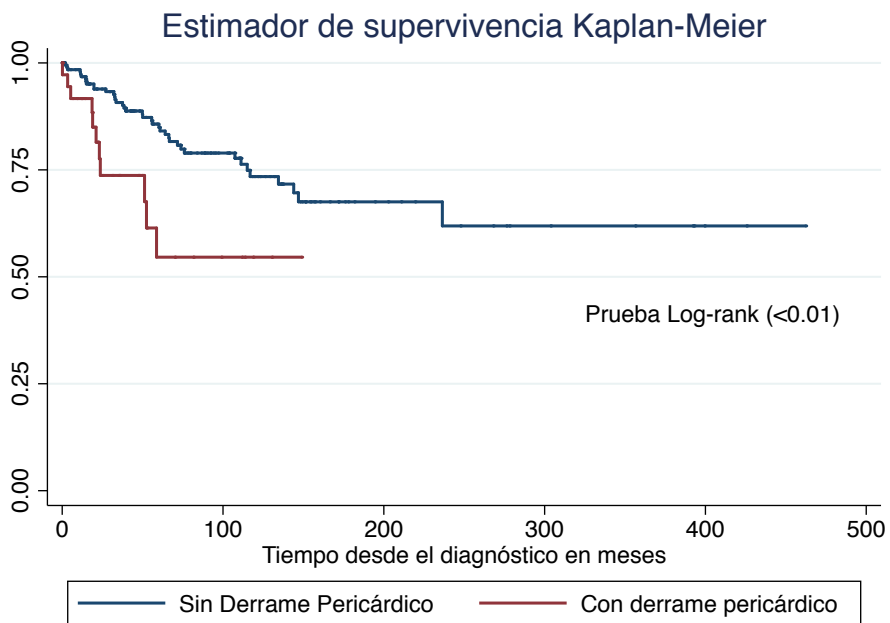
**6.2.- Estimación riesgo acumulado de mortalidad en relación a la categoría de HP**



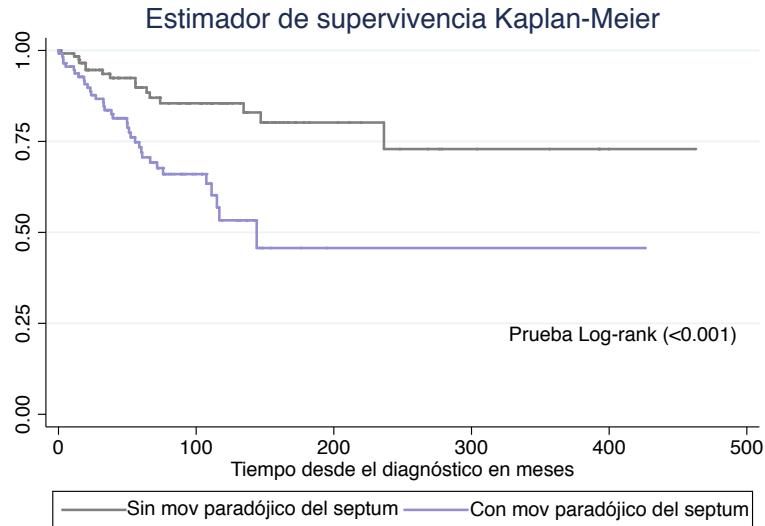
**6.3. - Estimación de supervivencia en relación a la categoría de HAP**



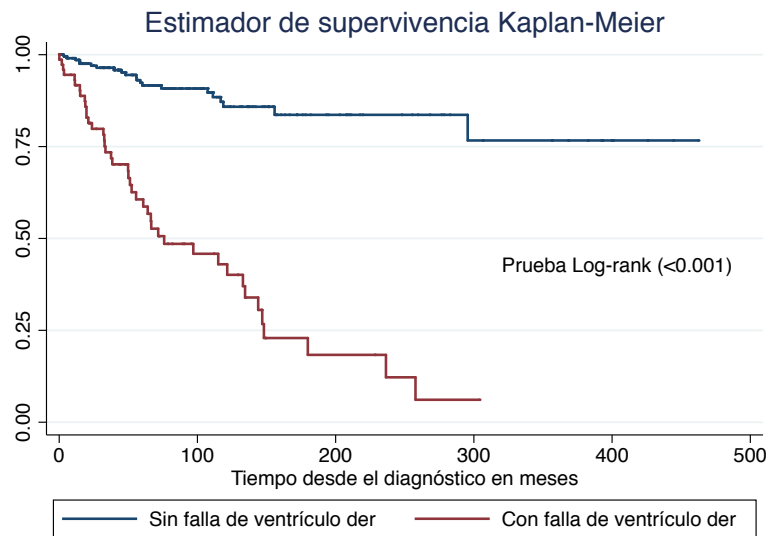
6.4. - Estimación de supervivencia en relación a la clase funcional NYHA



6.5. - Estimación de supervivencia en relación a derrame pericárdico



#### 6.6. - Estimación de supervivencia en relación al movimiento septal paradójico



#### 6.7. - Estimación de supervivencia en relación a disfunción ventricular derecha

Mediante el modelo de Cox; se observa que los sujetos con HP postcapilar tienen mayor riesgo de mortalidad, así como menor probabilidad de supervivencia a los 100 meses, esto es, el riesgo de mortalidad incremento de manera progresiva en relación al tiempo, principalmente en los sujetos con HP postcapilar. Los sujetos con HP precapilar atípica tienen un 64% menos riesgo de morir en relación con los sujetos con HP postcapilar típica [HR 0.36 IC 95% 0.20-0.65], este efecto se mantuvo aún con el modelo ajustado con un menor riesgo de morir del 61% [HR 0.39 IC 95%; 0.18-0.82]; a diferencia de los sujetos con HP precapilar atípica en los cuales el menor riesgo de mortalidad no es estadísticamente significativo marginalmente para el modelo crudo [HR 0.37 IC 95%; 0.13-1.01].

Este hecho puede ir en relación a la correlación y el papel de los factores de riesgo CV sobre el pronóstico y su impacto en la mortalidad (ver tabla 5) (Ver Fig. 6.1 y 6.2).

Observamos un efecto protector estadísticamente significativo ante el riesgo de morir a partir de la quinta década de la vida comparado con los sujetos de la segunda y tercera década de la vida. En sujetos en la quinta y sexta década de la vida tienen un riesgo menor aproximadamente del 87% de fallecer (HR 0.13, IC 0.05-0.038) (ver tabla 5).

Mediante este análisis podemos observar que en relación a la categoría de HAP los sujetos con enfermedades del tejido conectivo tienen un riesgo mayor de morir de hasta 4.38 veces en comparación con los sujetos con HAPi [HR 4.38, IC 95%; 2.01-9.53], a diferencia de los sujetos con cardiopatías congénitas, en quienes tienen un 87% menos probabilidad de mortalidad [HR 0.13, IC95%; 0.04-0.039] (ver tabla 5) (Ver fig. 6.3).

En relación a las características clínicas se observa que la clase funcional NYHA tiene un papel pronóstico de mortalidad, de manera particular los sujetos en clase funcional NYHA III tienen riesgo de mortalidad hasta 6 veces en comparación con los de clase I [HR 6.25 IC 95%; 1.68-23]; (Ver fig. 6.4). Asimismo, se demostró lo previamente reportado en la literatura mundial; se identifican como factores de mal pronóstico para mortalidad la presencia de derrame pericárdico (Ver fig. 6.5), movimiento septal paradójico (Ver fig. 6.6), y la disfunción del VD (Ver fig. 6.7).

En relación al tratamiento no se observaron ninguna diferencia estadísticamente significativa, sin embargo de manera notoria llama la atención que el uso de prostanoides presenta una tendencia marginal para un incremento en la mortalidad, cerca de 2.53 veces [HR 2.53 IC 95% 0.75-8.47]; en relación a los ERA no observamos que incrementen el riesgo, sin embargo se observó una tendencia que probablemente implique una reducción de riesgo de mortalidad [HR 0.97 IC 95%; 0.37-2.58]; los bloqueadores de canales de calcio pueden tener un efecto marginalmente protector para mortalidad con una reducción de riesgo de hasta 78% [HR 0.22 IC 95%; 0.04-1.2]. Sin embargo, en cuestión de la terapia farmacológica de manera global, no tiene impacto sobre la supervivencia.

## Análisis y Conclusiones

El presente estudio probablemente represente unas de las cohortes más grandes registradas en Latinoamérica de HAP (Argentina 134 pacientes, Sao Paulo, Brasil 218 pacientes)<sup>34,35</sup>; y por ende el primer análisis de supervivencia de enfermos HAP e IC con fracción de expulsión preservada en Latinoamérica.

El presente estudio pretende abarcar un espacio el cual es particularmente difícil de diagnosticar y por obvias razones de indicar terapia farmacológica; este es el grupo de pacientes con HP por HFpEF. Con el fin de identificar aquellas características clínicas que nos permitan mejorar nuestro diagnóstico y orientar de manera óptima las terapias farmacológicas.

En población resulta de mayor incidencia la aparición de HP a una edad más temprana que los europeos, nuestro registro con una media de edad de 38 años, sin embargo en relación a la edad resulta ser un factores de peor pronóstico edad temprana de aparición de enfermedad, con eventos de mortalidad que se presentaron hasta 4 años antes en comparación con los pacientes en seguimiento; por otra parte en relaciona la edad resulta que a mayor edad de aparición la enfermedad menor probabilidad de mortalidad siendo más enfático en sujeto de la quinta y sexta década de la vida; lo cual puede ir en relación a un curso más crónico y menos agresivo de la enfermedad.

De los 299 pacientes elegido para el análisis con diagnóstico de HAP se reclasificaron en Precapilares típicos (n= 232 sujetos; 77.5%), Precapilares atípicos (n= 26 sujetos, 8.6%) y como Postcapilares tanto aislados como combinados (n= 41 sujetos, 13.7%); hecho que resulta con menor porcentaje de reclasificación en comparación con otros registros de menor número de pacientes<sup>35</sup>.

En relación a las características clínicas que estadísticamente resultan ser significativas y que nos pueden orientar en nuestro diagnóstico observamos que los enfermos con HP precapilar atípica tienen una edad mayor en comparación con los enfermos con HP postcapilar seguido de los enfermos con HP precapilar. En particular los sujetos con HP precapilar típica suelen tener una edad de presentación más joven con un curso clínico por lo general más agresivo con un riesgo de mortalidad de hasta 0.69 veces más que el resto con una mediana de supervivencia significativamente menor; traduciendo un curso más agresivo de



la enfermedad a edades más tempranas. Del otro lado, resulta que la edad a partir de la quinta década de la vida resulta ser un factor protector hasta un 86% de reducción de riesgo de mortalidad.

Siguiendo en esta línea, se ha demostrado que dentro de las categorías de HAP aquellas que va asociadas a enfermedades de tejido conectivo tienen peor pronóstico con menor mediana de supervivencia, a diferencia de aquellos sujetos con HP por cardiopatías congénitas quienes tiene mayor mediana de sobrevida.

Desde el punto de vista clínico es de llamar la atención que los sujetos con HP precipitar atípica tienen mayor incidencia de factores de riesgo cardiovasculares en comparación con los otros dos grupos, lo que nos puede hacer pensar que ese grupo de pacientes pueden tener componente postcapilar, sin embargo ya sea por terapia específica para ICC o incluso únicamente diuréticos nos pueden dar lecturas erróneas de PCP o D2VI y ser catalogados como precapilares o puede tratarse de la evolución a largo plazo de los sujetos con HP postcapilar en tratamiento que con base en la cronicidad del cuadro generan un remodelado en la circulación vascular pulmonar. Asimismo, como es de esperarse con base a una evolución prolongada aunados a más factores de riesgo acumulados los enfermos con HP tienen peores desenlaces (mortalidad del 39%) asociado a mayor falla del VD (36%), peor clase funcional NYHA y derrame pericárdico con movimiento septal paradójico como factores de mal pronóstico y que claramente han demostrado su asociación con mortalidad.

Con base en esto podemos concluir que se deben utilizar otras mediciones con el fin de evaluar la repercusión del VI sobre el VD y viceversa; se deberán proponer el uso de mediciones como la rigidez ventricular, el uso cotidiano de la medición de la distensibilidad pulmonar, el acoplamiento ventrículo-arterial del VD, además de realizar otras mediciones anatómicas por medio de ECOTT y TC con el fin de descartar o identificar a la brevedad alteraciones ventriculares izquierdas subclínicas que puedan comprometer el funcionamiento del VD a largo plazo.

Es de llamar la atención, que mediante la evaluación invasiva la RAP > de 18 mmHg resulta tener mayor incidencia con sujetos con HP postcapilar, aunado a esto la RAP es más elevada (10.91mmHg vs 8.81mmHg) en aquellos sujetos que fallecieron. Resulta que la presión en cuña es mayor en enfermos que

fallecieron en comparación con los sujetos vivos (12.13mmHg VS 9mmHg) sin embargo parámetro hemodinámico e incluso los gradientes de presión pulmonares no tuvieron mayor relevancia para establecer ni el pronóstico ni el riesgo acumulado de los sujetos; hecho que concuerda con algunos datos previamente reportados <sup>11</sup>.

Se confirman los hallazgos eco cardiográficos de mal pronóstico como lo son el derrame pericárdico y movimiento septal paradójico, demostrando que en aquellos sujetos en quienes estos datos eco cardiográficos están presentes tiene menor mediana de supervivencia con incremento en el riesgo acumulado de mortalidad.

El riesgo de mortalidad de manera global estimado en nuestra cohorte a los primeros 100 meses es del 25%. Es importante mencionar que aquellos sujetos que fallecen lo hacen en menor tiempo transcurrido desde el diagnóstico, es decir fallecen más rápido en relación con el momento del diagnóstico en comparación de los sujetos vivos.

En relación al tratamiento, se puede correlacionar con el estudio COMPERA <sup>26, 27</sup>, en el cual el 84% de los sujetos con HP precapilar típica estaban bajo tratamiento con iPDE-5, 4.8% con ERA y 6% con prostanoides; a comparación de nuestra cohorte que los sujetos con HP Precapilar típica con 48.71%, 31% y 9%, lo que nos traduce una menor tasa de utilización de fármacos de primera línea en sujetos en quienes han demostrado plena eficacia; por otra parte, a diferencia del estudio COMPERA, en aquellos sujetos con HP postcapilar presentaron una tasa mucho menor de uso de ERA, en relación a nuestra cohorte en la que el fármaco más utilizado fueron los ERA's (48%). En nuestra cohorte la terapia combinada en los casos de HP postcapilar fue de 60%, en precapilar típica fue de 49% y precapilar atípica de 56%. En comparación del estudio COMPERA con una tasa de uso de estos fármacos de 7%, 44% y 26% respectivamente <sup>26, 27</sup>.

Es de importancia que a diferencia de lo previamente publicado <sup>11, 29, 30, 32</sup> el uso de los fármacos específicos para HAP no tuvieron mayor impacto en la mortalidad de nuestra cohorte, tanto para sujetos con HP pre y postcapilar, sin embargo, se pueden hacer algunas suposiciones basadas en tendencias como lo demostrado previamente <sup>11</sup>, el uso de prostanoides en sujetos con algún componente postcapilar puede

no ser benéfico sino hasta ser perjudicial con un incremento en el riesgo relativo de mortalidad con este fármaco. Como se mencionó previamente el uso de ERA puede no tener ningún impacto sobre el curso de esta enfermedad, datos que pueden predecir el resultado final del estudio MELODY. Sorpresivamente, el uso de bloqueadores de calcio tuvo una tendencia hacia un efecto protector de mortalidad.

De manera global, la probabilidad de supervivencia en el grupo de los enfermos con HP postcapilar es menor en relación del grupo precapilar observándose que el riesgo de mortalidad a los 100 días de 25%; este efecto va del mano acompañado de peor clase funcional y falla de VD. En el grupo de los enfermos con HP 'prácticamente no existe ninguna diferencia estadísticamente significativa en su curso natural, característicamente se observó una disminución en la mortalidad a partir de los 300 meses; a diferencia de los sujetos con HP postcapilar quienes prácticamente tiene una mortalidad > del 90% a más de 200 meses.,

Se requieren más estudios con mayor número de población que nos permitan entablar diferencias clínicas y correlaciones con base a factores de riesgo para poder realizar intervenciones diagnósticas y terapéuticas tempranas.

### ***Retos a futuro y perspectivas...***

Con base a lo evaluado en este registro se hace énfasis en la importancia que adquieren los algoritmos diagnósticos, ya que al establecer un diagnóstico certero se podrá iniciar alguna intervención terapéutica segura y eficaz. Sin duda los pacientes con HFpEF e HP comparten muchas condiciones clínicas por lo que el diagnóstico diferencial en ocasiones se torna un reto para el clínico. Por lo tanto, se deben de recurrir a todas las estrategias invasivas y no invasivas que se tengan disponibles con el fin de determinar con certeza el diagnóstico.

Con base en lo observado en este registro se propone identificar 6 grupos distintos de enfermos con HP con base en sus características clínicas, invasivas enfocado primordialmente para decidir las intervenciones terapéuticas óptimas.

- a) Precapilar típico. Enfermos con HP precapilar y menos de tres factores de riesgo CV.
- b) Precapilar atípico. Enfermos con HP precapilar y más de tres FR CV.
- c) Enfermos con HAP y disfunción de VD, que por excentricidad e interdependencia ventricular induzcan incremento de presiones de llenado de VI, generando de esta manera un componente postcapilar en una entidad precapilar pura.
- d) Enfermos catalogados como HP precapilar atípica, bajo tratamiento óptimo, con lecturas de presión de cuña o D2VI erróneas secundarias a terapia a diurética o que induzcan disminución de las presiones de llenado del VI con un componente postcapilar subyacente no detectado.
- e) Enfermos con HP postcapilar combinada inicial bajo tratamiento con diuréticos o específico para ICC que induzcan disminución de D2VI o de PCP y erróneamente sean catalogados como Precapilares atípicos.
- f) Enfermos con HP postcapilar asilada.
- g) Se debe recordar en todo momento las estrategias que ayudan a reducir el sesgo de lectura de PCP. Se deberá utilizar otras medidas como la distensibilidad, acoplamiento V-A o rigidez ventricular con el fin de detectar cambios subclínicos en la circulación pulmonar.

## Bibliografia

- 1.- Lai C, Potoka C, Champion c, et al. Pulmonary Arterial Hypertension. The Clinical Syndrome. *Circ Res.* 2014;115:115-130.
- 2.- Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:1023–1030. 24.
- 3.- Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG, Krichman AM, Farber HW, Frost AE, Barst RJ, Benza RL, Liou TG, Turner M, Giles S, Feldkircher K, Miller DP, McGoon MD. Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry. *Chest.* 2010;137:376–387.
- 4.- Galie N, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). *European Heart Journal* (2016) 37, 67–119
- 5.- Tabima DM, Frizzell S, Gladwin MT. Reactive oxygen and nitrogen species in pulmonary hypertension. *Free Radic Biol Med.* 2012;52:1970–1986.
- 6.- Suzuki YJ, Steinhorn RH, Gladwin MT. Antioxidant therapy for the treatment of pulmonary hypertension. *Antioxid Redox Signal.* 2013;18:1723–1726.
- 7.- Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, Yazaki Y, Goto K, Masaki T. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature.* 1988;332:411–415.
- 8.- Soubrier F, Chung WK, Machado R, et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:D13–21.
- 9.-Mclaughlin V, et al. Management of Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 65: 1976-97.
- 10.- Rosenkranz S, et al. Left ventricular heart failure and pulmonary hypertension. *European Heart Journal* (2016) 37, 942–954.
- 11.- Guazzi M, Naeije R. Pulmonary Hypertension in Heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:1718–34.
- 12.- Gerges M, Gerges C, Pistritto AM, et al. Pulmonary hypertension in heart failure. Epidemiology, right ventricular function, and survival. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:1234–46.
- 13.- Gerges M, Gerges C, Lang IM. How to define pulmonary hypertension due to left heart disease. *Eur Respir J* 2016;48:553–5.
- 14.- Guazzi, et al. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction *J HeartLungTransplant*2015;34:273–281.
- 15.-Hurdman et al A, Sabroel,AkiIM,O'Toole L,KielyDG. ASPIRE registry:assessing the Spectrum of Pulmonary hypertension Identified ata Referral Centre. *EurRespirJ*2012;39:945-55.
- 16.- Lam CS,Roger VL, et al.. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a community-basedstudy.*JAmCollCardiol*2009;53: 1119-26. 4. Meyer T,ShihJ,
- 17.- Shah AM,ShahSJ,AnandIS,etal. Cardiac structure an dfunction in heart failure with preserve d ejectio nfraction: baseline findings fromthe echocardiographic study of the treatment of preserved cardiac function heart failure with an aldosterone antagonist trial. *CircHeartFail* 2014;7:104-15.
- 18.- Tampakakis E, Leary PJ, Selby VN, et al. The diastolic pulmonary gradient does not predict survival in patients with pulmonary hypertension due to left heart disease. *J Am Coll Cardiol HF* 2015;3:9–16.
- 19.- Naeije R. Measurement to predict survival: the case of diastolic pulmonary gradient. *J Am Coll Cardio HF* 2015;3:425.
- 20.- Ghio S, Gavazzi A, Campana C, et al. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and

pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:183–8.

21.- Guazzi M, Labate V, Beussink-Nelson L, et al. Right ventricular contractile function and its coupling to the pulmonary circulation stratify clinical phenotypes and outcomes in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol Img.*

22.- Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC, Aaron MF, Costanzo MR, Stevenson LW, Strickland W, Neelagaru S, Raval N, Krueger S, Weiner S, Shavelle D, Jeffries B, Yadav JS; for the CHAMPION Trial Study Group. Wireless pulmonary artery hemodynamic monitoring in chronic heart failure: A randomized controlled trial. *Lancet* 2011; 377: 658–666.

23.- Adamson PB, Abraham WT, Bourge RC, Costanzo MR, Hasan A, Yadav C, Henderson J, Cowart P, Stevenson LW. Wireless pulmonary artery pressure monitoring guides management to reduce decompensation in heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2014; 7: 935–944.

24.- Vachieri JL, Adir Y, Barbera JA, Champion H, Coghlan JG, Cottin V, De Marco T, Galie` N, Ghio S, Gibbs JS, Martinez F, Semigran M, Simonneau G, Wells A, Seeger W. Pulmonary hypertension due to left heart diseases. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(Suppl D): D100–D108.

25.- McLaughlin V, Galie N, Barbera JA, et al. A comparison of characteristics and outcomes of patients with atypical and classical pulmonary arterial hypertension from the MAMBITION Trial. Presented at: American Thoracic Society International Conference; May 17, 2015: Denver, CO.

26. Opitz C, et al. Pre-Capillary, Combined, and Post-Capillary Pulmonary Hypertension. A Pathophysiological Continuum. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:368–78)

27.- Galiè N, Barberà JA, Frost AE, et al. Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2015;373: 834–44.-

28.- Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, Semigran MJ, Lee KL, Lewis G, LeWinter MM, Rouleau JL, Bull DA, Mann DL, Deswal A, Stevenson LW, Givertz MM, Ofili EO, O'Connor CM, Felker GM, Goldsmith SR, Bart BA, McNulty SE, Ibarra JC, Lin G, Oh JK, Patel MR, Kim RJ, Tracy RP, Velazquez EJ, Anstrom KJ, Hernandez AF, Mascette AM, Braunwald E. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 309: 1268–1277.

30.- Dumitrescu D, Seck C, Mo`hle L, Erdmann E, Rosenkranz S. Therapeutic potential of sildenafil in patients with heart failure and reactive pulmonary hypertension – results of compassionate care treatment. *Int J Cardiol* 2012; 154: 205–206.

31. Wu X, Yang T, Zhou Q, Li S, Huang L. Additional use of a phosphodiesterase 5 inhibitor in patients with pulmonary hypertension secondary to chronic systolic heart failure: A meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2014; 16: 444–453.

32.- Bonderman D, Ghio S, Felix SB, Ghofrani HA, Michelakis E, Mitrovic V, Oudiz RJ, Boateng F, Scalise AV, Roessig L, Semigran MJ, for the LEPHT Study Group. Riociguat for patients with pulmonary hypertension caused by systolic left ventricular dysfunction: A phase IIb double-blind, randomized, placebo-controlled, doseranging hemodynamic study. *Circulation* 2013; 128: 502–511.

33.- Bonderman D, Pretsch I, Steringer-Mascherbauer R, Jansa P, Rosenkranz S, Tufaro C, Bojic A, Lam CSP, Frey R, Ocham Kilama M, Unger S, Ro`ssig L, Lang IM. Acute hemodynamic effects of Riociguat in patients with pulmonary hypertension associated with diastolic heart failure (DILATE-1): A randomized, double-blind, placebo-controlled, single-dose study. *Chest* 2014; 146: 1274–1285.

34.- Talavera M, et al. Hipertensión arterial pulmonar Registro de un centro de referencia en Argentina. *RAMR* 2014; 2: 144

35.- Gavilanes, et al. Left Ventricular Dysfunction in patients with suspected PAH. [J Bras Pneumol](#). 2014 Nov-Dec; 40(6): 609–616.