



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRIA Y DOTORADO EN CIENCIAS MEDICAS Y  
ODONTOLOGICAS Y DE LA SALUD

EVALUACIÓN ECOCARDIOGRÁFICA COMO FACTOR  
PRONÓSTICO EN PACIENTES CON HIPERTENSIÓN PULMONAR

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE MAESTRA EN CIENCIAS MÉDICAS

PRESENTA: Dra. Lilia Aguilera Ríos

Maestría en Ciencias Médicas

TUTOR: Dr. Juan Garduño Espinosa  
Director de Investigacion Hospital Infantil "Federico Gomez"

Ciudad Universitaria Ciudad de México

Septiembre del 2019



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.

## ÍNDICE

1. Justificación .....	4
2. Antecedentes .....	5 - 9
Capítulo I. Enfermedades que afectan al ventrículo derecho .....	10 - 13
Capítulo II. Hipertensión Pulmonar .....	14 - 21
Capítulo III. Factores pronósticos de la Hipertensión Pulmonar .....	22 - 36
3. Planteamiento del problema.....	37
3.1 Pregunta de investigación .....	37
4. Objetivo General .....	37
4.1 Objetivos específicos.....	37
5. Hipótesis .....	37
6. Material y métodos .....	37
6.1 Universo de estudio	
6.2 Diseño de investigación	
6.3 Criterios de selección.....	38
6.3.1 Inclusión	
6.3.2 Exclusión	
6.3.3 No inclusión	
6.3.4 Criterios de eliminación	
6.4 Variables de estudio.....	38 - 41
6.4.1 Definición de variables	
6.5 Tamaño de muestra.....	42
6.6 Análisis estadístico .....	43
7. Procedimientos .....	43-44
8. Consideraciones éticas .....	45
9. Resultado .....	46 - 49
9.1 Análisis descriptivo .....	45 - 47

9.2 Análisis de regresión logística.....	48 - 49
10. Conclusiones .....	50
10.1 Discusión .....	50 - 53
11. Limitaciones .....	55
12. Propósito .....	55 - 56
13. Anexos .....	57
14. Bibliografía .....	58

## 1. Justificación

La Hipertensión Pulmonar (HP) es una enfermedad incurable asociada a una alta mortalidad y, a pesar de los avances en las opciones terapéuticas, hasta el momento se sigue encontrando un mal pronóstico para este tipo de pacientes. Desafortunadamente la enfermedad clínicamente es muy silenciosa hasta que la historia natural lleva a los pacientes a atenderse cuando la enfermedad se encuentra en etapas muy avanzadas y a veces las terapéuticas no actúan en la forma prevista para detener un poco la evolución de la enfermedad.

Existen muchos retos en la enfermedad, principalmente porque la patobiología también es un área de alta investigación donde cada día se encuentra más información y que también ayudará a entender y, posiblemente, cambiar la historia natural de la enfermedad. Actualmente se considera que de acuerdo con la clasificación de Hipertensión Pulmonar (HP) se debe hacer un escrutinio temprano, principalmente en la población de alto riesgo para desarrollar la enfermedad.

Siempre se ha considerado que la detección temprana de la enfermedad está asociada a un mejor pronóstico, los estudios con pequeñas cohortes han arrojado información de las principales herramientas para valorar a estos pacientes en forma rutinaria en la consulta externa y muchas de estas herramientas han sido utilizadas por décadas, sin que se llegue a modificar la mortalidad, principalmente en los países latinoamericanos.

Actualmente el *score* REVEAL es la principal herramienta para dar seguimiento a este tipo de pacientes. El *score* REVEAL es una calculadora desarrollada para su uso en la práctica clínica basada principalmente en el análisis multivariado de Cox que dio ciertas jerarquías para asignar la puntuación a las variables independientes que resultaron favorecedoras de pronóstico y sobrevida, y aunque ha sido validada en varios estudios subsecuentes, se puede tener la limitante de que en la cohorte no se incluyeron todos los grupos etiológicos. Así mismo, la sociedad de trasplante del corazón ha hecho ya ciertas observaciones en las que se considera ajustar los parámetros de caminata, así como niveles de BNP.

El ecocardiograma se encuentra en la escala, solo con una fuerza menor dando solo un punto en caso de encontrar derrame pericárdico. Algunos estudios eco cardiográficos han mostrado que existen nuevos parámetros para poder detectar y hacer el seguimiento en la consulta rutinaria y se han corroborado en su aplicación pronóstica en algunos grupos con HP, además que se puede considerar como una herramienta útil, barata y accesible que proporcionaría también gran información en la comprensión de la circulación cardiopulmonar. Se debe seguir analizando las herramientas ya descritas en población de riesgo y determinar si es factible que se sigan reproduciendo de forma exacta y que esto dé más fuerza en su utilización y quizá poder cambiar la evolución de la enfermedad.

Nuestro estudio demuestra la importancia que tiene la medición del VD/VI para determinar pronóstico en pacientes con HP. Debido a las limitaciones en herramientas no invasivas para detección y seguimiento, el desarrollo y validación de estas nuevas técnicas tienen que hacerse de forma regular para valorar su reproductibilidad, además de demostrar que puedan ser accesibles y sin prohibiciones económicas para su realización.

## 2. Antecedentes

La Hipertensión Pulmonar (HP) se considera hoy día una enfermedad rara, aunque probablemente su prevalencia global esté subestimada, ya que hay múltiples procesos que pueden conducir a una HP.

Se ha llegado a describir una incidencia de 2 - 2.4 casos con una prevalencia de 10 - 15 casos en un millón de individuos. Los principales grupos de riesgo son los pacientes con enfermedad del tejido conectivo, enfermedades con Virus de Inmunodeficiencia (VIH) enfermedades cardiovasculares congénitas y pacientes con enfermedades pulmonares.<sup>(1)</sup>

En los primeros registros dados en Europa, como el registro Francés, se describió que la prevalencia estimada de HP es de unos 15 casos por millón de habitantes, con predominio de la HAP idiopática (39.2%), seguida de la asociada al tejido conectivo (15.3%), cardiopatía congénita (11.3%), de origen portopulmonar (11.4%), relacionada con anorexígenos (9.5%), con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (6.2%) y de carácter familiar (3.9%); el resto (4.3%) es multifactorial. De forma global, fue más prevalente en el sexo femenino, con una relación 1.9:1.<sup>(2)</sup>

Otro registro más nuevo, como el REVEAL, llevado a cabo en Estados Unidos, hizo manifiesta la predominancia del sexo femenino para la Hipertensión Pulmonar, ya que fue mayor que la recogida en el registro francés, con una relación de hasta 4.1:1 y en pacientes con Hipertensión Pulmonar idiopática con una relación de hasta 3.8:1 en relación con HP asociada a otras entidades. Aun así se considera a la HP idiopática la más prevalente con un 46.2%.

A pesar de la evidencia de los registros mencionados, cabe señalar que tiende a haber muchos pormenores para llegar al diagnóstico de los pacientes con HP: cuando son llevados a valoración por los especialistas, los diagnósticos suelen ser retrasados, encontrando a los pacientes en clase funcional III y IV; además, en la mayoría de los pacientes, los estudios son subóptimos para la clasificación y estratificación de la enfermedad.<sup>(3)(4)</sup>

Estos registros nos deben de servir como referencia para tener en cuenta que existen ciertos grupos de riesgo que deben considerarse para poder detectarlos a tiempo.

En este rubro se debe incluir a los pacientes con enfermedad del tejido conectivo como esclerosis múltiple o lupus eritematoso. También a los pacientes con obesidad asociada con apnea del sueño y todos los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva que en su caso tienen que ser sometidos a estudios periódicos para detección de Hipertensión Pulmonar.

Es también importante considerar que existen poblaciones en las que se podría considerar un menor número, pero en ellas se encuentran cada día más casos debido a la explosión demográfica. Como ejemplo podemos mencionar a los pacientes con VIH, pacientes con uso de metanfetaminas y con medicamentos supresores del hambre como es la fenfluramina.

Otros grupos considerados menores, pero no menos importantes, son los pacientes con cardiopatías congénitas, quienes en la actualidad tienden a llegar a edades adultas más

frecuentemente, por lo que la evolución hacia la hipertensión pulmonar se considera una prioridad para tratamientos oportunos.

Y por último, a pesar de que la tromboembolia pulmonar es considerada una enfermedad con poca sobrevida en etapa aguda, en la actualidad, el manejo adecuado de este tipo de pacientes ha permitido que tengan más sobrevida; a pesar de ello, son pacientes candidatos a estar en constante monitorización por el desarrollo progresivo de hipertensión pulmonar con falla ventricular.<sup>(5)</sup>

Por ello, uno de los mayores retos en estos grupos de pacientes, está principalmente en el retraso en el diagnóstico, ya que como se mencionó, la mayor parte de los pacientes que ingresan a los centros hospitalarios especializados llega en clase funcional WHO III o IV, teniendo además en detrimento para su clasificación que la mayoría de ellos tampoco cuenta con un cateterismo derecho o estudios complementarios de ventilación perfusión pulmonar y/o ecocardiograma.

Otros de los obstáculos para un mayor control de estos pacientes es que existen variaciones o restricciones en el manejo de los medicamentos y pocos centros especializados en Hipertensión Pulmonar para su referencia.

Es también una barrera el poco conocimiento del paciente acerca de su enfermedad, por lo que a veces la adherencia terapéutica por efectos secundarios de los medicamentos es pobre; además de una limitada información acerca de la mortalidad, así como el impacto económico en la sociedad.<sup>(1)</sup>

Para poner ejemplos de las barreras que existen para el diagnóstico de este tipo de pacientes describiremos algunos de los datos que arrojan los principales estudios y que nos permiten ver algunas de las carencias en cada uno de los que describimos a continuación:

#### **REVEAL**

Se estudiaron 2 555 pacientes con diagnóstico previo de hipertensión pulmonar y 960 pacientes con nuevo diagnóstico. Fueron recopilados de 55 centros de 2007 al 2011. La relación mujer-hombre se encontró de 4.7:1 con una media de edad de 53 años  $\pm$  14 años, el intervalo de los síntomas hasta el diagnóstico fue >1 año, >50% y >2 años, 21%; la media para la realización de un cateterismo derecho fue de 13.6 meses.

Cabe mencionar que los parámetros hemodinámicos no se tomaron en cuenta como parámetros diagnóstico de Hipertensión pulmonar.

Se encontró además un retraso en el diagnóstico en relación con la aparición de los síntomas, principalmente en pacientes con enfermedad pulmonar o con apnea del sueño con edades menores a 36 años con caminata de 6 min <250m y de presión auricular derecha media <10 mm Hg y de resistencia vascular pulmonar <10 unidades Woods.<sup>(2)(7)</sup>

#### **El registro NIH**

En este estudio se agruparon 187 pacientes con hipertensión pulmonar primaria de 32 centros desde 1981 a 1987, con una media de edad de 36  $\pm$  15 años. Entre ellos, los síntomas principales fueron: disnea 60%, fatiga 19% y síncope 13%. La media de la aparición de los síntomas hasta el diagnóstico fue de 2 años.<sup>(2)(7)</sup>

## **El estudio Nacional Francés**

En él se incluyeron 599 pacientes, sin datos de disfunción pulmonar severa, pero con anormalidades en el sistema conectivo, en 21 centros del 2002 al 2003,. Todos los pacientes tenían criterios ecocardiográficos de crecimiento ventricular derecho así como velocidad de regurgitación tricuspídea de más de 3 m/seg con disnea inexplicable.

Los resultados marcaron 33 pacientes con la sospecha de hipertensión pulmonar 54.5% que fueron confirmados, encontrando además la media de severidad con presión media de arteria pulmonar  $30 \pm 9$  mm Hg y una media de las resistencias pulmonares totales de  $524 \pm 382$  Dlnas por segundo/cm<sup>3</sup>. Con lo que puede estimarse una prevalencia de Hipertensión pulmonar en pacientes con enfermedades del sistema conectivo de 7.85.<sup>(8)</sup>

Todos los estudios muestran que el diagnóstico se retrasa por diferentes motivos que se pueden resumir en los métodos con los que se diagnostican, así como los criterios que se han utilizado en los diferentes periodos de año en los que se han estudiado.

Para mejorar la detección y el seguimiento de estos pacientes, lo primero que tendría que mejorarse sería la sospecha en los grupos vulnerables, además de dar prioridad al manejo de los síntomas que parecen inexplicables para indicar estudios especiales. Es necesario efectuar ecocardiogramas a todos los pacientes con alta sospecha de Hipertensión pulmonar; así como el abordaje temprano de los pacientes en clase funcional WHO II.

En cada uno de los estudios, las poblaciones fueron exclusivamente de pacientes diagnosticados con hipertensión pulmonar, pero existe una gran barrera para la detección oportuna del agravamiento de la enfermedad, principalmente debido a que en el seguimiento no se evalúa adecuadamente el agravamiento de los síntomas, así como una determinación temprana con ecocardiograma en la población riesgo; y por otro lado, por el retraso en el tratamiento de los pacientes con clase WHO II, para lograr mejores resultados a largo plazo.<sup>(9)(10)</sup>

Es necesario proponer una nueva estratificación de riesgo de acuerdo con la identificación de los síntomas, tales como la capacidad para hacer ejercicio y la adecuada medición de la función ventricular derecha. Se debe considerar el rango de mortalidad por año, con lo que se podrán clasificar en bajo riesgo a los pacientes que se encuentren en <5; en riesgo intermedio los que se encuentren en 5 - 10% y en alto riesgo a todos aquellos que se encuentren por arriba del 10%.<sup>(10)</sup>

Como mencionamos, una de las formas más sencillas y prácticas para la medición de la función ventricular derecha es el ecocardiograma. Se están desarrollando nuevas estrategias para la correcta medición de la función ventricular derecha, por ello, nuestro enfoque se desarrollará en la evaluación de los pacientes ya detectados y tratados para Hipertensión Pulmonar, pero que quizá, no se estén evaluando de forma oportuna para una intervención.

Una de las complicaciones más importantes, es la muerte súbita debido a la dilatación progresiva que presentan algunos de los pacientes con HP y aunque el ecocardiograma puede hacerse rutinariamente, no se le ha dado la importancia necesaria en el seguimiento a la medición de las cavidades, principalmente derechas. Una muestra de esto es que las guías de la Sociedad Americana de Ecocardiografía se realizaron primeramente en 2010 y hasta una nueva actualización en el 2015.<sup>(10)</sup>

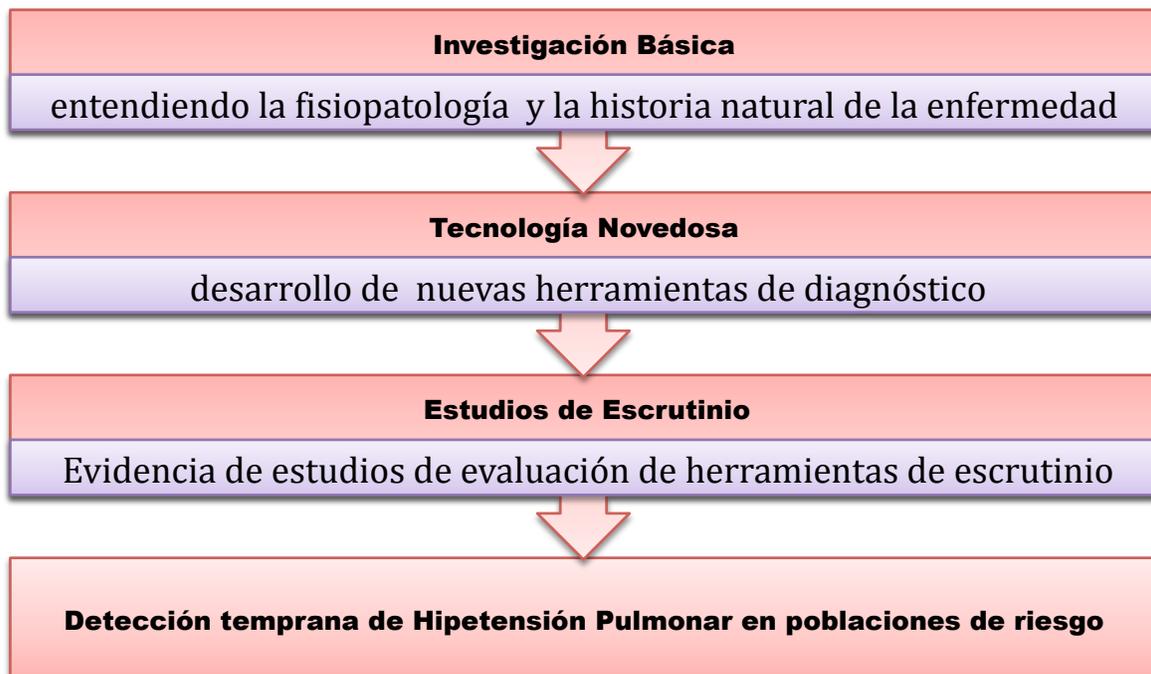
El remodelamiento del ventrículo derecho debe tener un seguimiento en los pacientes con hipertensión pulmonar y se deben establecer parámetros comparativos debido a que éste no solo ocurre en el ventrículo derecho sino que también ocurre en el izquierdo, con las interacciones ventriculares correspondientes. Se están utilizando nuevos métodos en la medición ventricular derecha, como la resonancia magnética o el ecocardiograma tridimensional, que están mostrando una aportación pronóstica en estos pacientes. Sin embargo, tanto la resonancia como la ecocardiografía tridimensional, no se encuentran tan disponibles en todos los centros hospitalarios.<sup>(11)</sup>

En estudios recientes, Goda *et al* midieron las cavidades ventriculares en 4 cámaras para obtener el radio sistólico y diastólico de ambos ventrículos como un índice; se consideró de forma independiente la movilidad de la pared libre del ventrículo derecho con *strain*. En este estudio se concluyó que la medición de las áreas ventriculares como un índice de excentricidad puede ser predictivo a largo plazo en pacientes con Hipertensión Pulmonar.<sup>(11)</sup>

Todos estos estudios dan soporte a la importancia de la detección oportuna en el diagnóstico y de la notificación de los cambios oportunos en la enfermedad para replantear estrategias terapéuticas que lleven a un mejor pronóstico y sobrevida de estos pacientes.

Los estudios, muestran consistentemente que el diagnóstico y el seguimiento en etapas tempranas se asocia a una mejor supervivencia; también ha demostrado que las intervenciones tempranas en pacientes con alto riesgo de desarrollo de Hipertensión Pulmonar (HP) pueden ser aún difíciles de establecer, pero el diagnóstico temprano confiere una ventaja para el inicio de la intervención terapéutica necesaria que puede llevar a mejores resultados clínicos.<sup>(12)</sup>

Con esto, los autores Edmon *et al* proponen un flujograma para una detección temprana de estos pacientes, para mejores resultados clínicos y enfoque en los estudios de diagnóstico y tratamiento para poder continuar en la búsqueda de nuevas opciones para este grupo de pacientes.<sup>(12)</sup>



Educación Poblacional  
y datos de alarma en  
población riesgo

Mejoras en los resultados  
clínicos

desarrollo  
terapéutico

Modificado de Edmund M. *et al*<sup>(12)</sup>

## Capítulo I

### Enfermedades que afectan al ventrículo derecho

Existen varias enfermedades en las que el ventrículo derecho está involucrado; sin embargo, los mecanismos que llevan a la presencia de la falla ventricular derecha aún están en proceso de estudio.

Se han estudiado diferentes patologías, principalmente relacionadas con enfermedades pulmonares, así como enfermedades en las que se presenta un aumento en la resistencia al drenaje venoso pulmonar que evolucionan a la Hipertensión Pulmonar.<sup>(13)</sup>

#### I.1 Corazón Pulmonar en las enfermedades respiratorias

La presencia de Hipertensión Pulmonar se llega a desarrollar en los pacientes con enfermedades respiratorias hipoxémicas, debido a que la presencia constante de hipoxia lleva a la aparición de ciertos factores biomecánicos, entre los que se incluye la liberación de óxido nítrico, endotelinas, serotoninas, factor 1, y los mediadores de la inflamación, los cuales llevan a cambios estructurales como la proliferación de la íntima e hipertrofia del músculo liso endotelial que desencadena a la aparición de la hipertensión pulmonar.<sup>(14)(15)</sup>

Si consideramos que el ventrículo derecho es una cámara delgada, distensible y de baja presión, la aparición de una sobrecarga que se mantiene constante provoca primeramente una hipertrofia de las paredes, pero posteriormente evoluciona a una falla tanto sistólica como diastólica. Cabe mencionar que, aunque la pared libre del ventrículo derecho se encuentra irrigada por la coronaria derecha, en algunos casos se ha llegado a observar la presencia de obstrucción de esta arteria por un aumento en el gradiente de presión debido también a que la hiperinsuflación disminuye el retorno venoso y reduce el llenado del ventrículo derecho en los pacientes con enfermedades pulmonares obstructivas.<sup>(14)</sup>

Es por esto que la Hipertensión Pulmonar en las enfermedades pulmonares se ha presentado con cierta frecuencia; sin embargo, el diagnóstico, suele estar sub- detectado debido a que la mayoría de los pacientes solo se vigila en forma clínica con parámetros respiratorios como espirometría o incluso tomografías. Entonces, se sugiere atender algunos parámetros clínicos que pueden ser signos de alarma, como la presencia de intolerancia al ejercicio, aparición de arritmias ventriculares, el reforzamiento del segundo ruido en la auscultación, la presencia de soplo regurgitante tricuspídeo y a la aparición de edema de miembros inferiores.

Todos estos datos suelen estar enmascarados por la presencia de la enfermedad pulmonar en sí, lo que dificulta su diagnóstico.<sup>(14)</sup>

Una de estas enfermedades pulmonares comunes es la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). En estos pacientes se considera que el crecimiento de las cavidades derechas están relacionadas con la severidad de la EPOC, así como la alteración en la capacidad de la difusión, el grado de hipoxemia y la vasoconstricción pulmonar hipóxica. La aparición de HP para este tipo de pacientes es un indicador de mal pronóstico.

Otras de las enfermedades pulmonares involucradas son las enfermedades intersticiales, en las que el parénquima pulmonar se encuentra alterado, la prevalencia de la enfermedad no está bien detectada y se describe entre un 8 a 84%. Sin embargo, cuando se asocia a crecimiento de cavidades derechas y la aparición de Hipertensión Pulmonar, el pronóstico es pobre.<sup>(15)(16)</sup>

Existen también enfermedades pulmonares que están en relación con alteraciones en el control ventilatorio. Este grupo de patologías incluye el síndrome de apnea del sueño y el síndrome de obesidad asociada a hipoventilación. En general, el síndrome obstructivo del sueño (SAO) ha ido en incremento principalmente asociándose a obesidad con una prevalencia 9.1% en hombres y 4% en las mujeres. Sin embargo, debido a la actual pandemia de obesidad, quizá estas cifras pueden estar subestimadas.<sup>(17)</sup>

A pesar de todo lo mencionado, se considera que la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica es aún la causa más frecuente de aparición de Hipertensión Pulmonar Secundaria.<sup>(18)</sup>

## I.2 Patologías de la circulación pulmonar e insuficiencia cardiaca congestiva

Otras de las causas asociadas con Hipertensión Pulmonar es la asociada a falla ventricular izquierda, en la que se involucra al ventrículo derecho por los siguientes mecanismos:

- 1) Cuando existe falla en ventrículo izquierdo aumenta la poscarga en el ventrículo derecho, lo que provoca aumento en las presiones venosas que contribuye al aumento de la presión arterial pulmonar.
- 2) Cuando el ventrículo izquierdo es insuficiente, el ventrículo derecho es incapaz de sostener la precarga del ventrículo izquierdo, lo que ocasiona congestión en diferentes órganos.

La aparición de Hipertensión Pulmonar asociada a falla ventricular izquierda es una condición frecuentemente encontrada y está en relación con la severidad de la enfermedad; sin embargo, la prevalencia de la enfermedad no se encuentra bien definida.<sup>(10)</sup>

Las principales características de los pacientes que se catalogan en el grupo II de la Hipertensión Pulmonar son las alteraciones estructurales como enfermedades valvulares con crecimiento y aumento de las presiones en la aurícula izquierda, así como alteraciones en la movilidad, donde la cardiopatía isquémica sigue siendo una de las principales causas de estos trastornos.

La aparición de síntomas como disnea o edema generalizado contribuye en la mayoría de las veces a la detección de Hipertensión Pulmonar por ecocardiograma.<sup>(10)</sup>

## I.3 Hipertensión Pulmonar en pacientes adultos con enfermedades congénitas del corazón

Enfermedades congénitas como persistencia del conducto arterioso, foramen oval permeable, comunicación interauricular retornos parciales venosos anómalos son

algunas de la anomalías que suelen llegar a estado adulto sin un diagnóstico preciso y sub diagnosticados en la aparición de Hipertensión Pulmonar. Es por esto que los datos epidemiológicos tienen la dificultad para estimar la prevalencia en la población, aunque se estima en un 5-10%. La presencia continua de aumento de presión en la vasculatura pulmonar por la presencia de los *shunts* da como consecuencia el aumento de la presión arterial pulmonar.<sup>(10)</sup>

#### I.4 Hipertensión Pulmonar en pacientes con enfermedad del tejido conectivo

Dentro de las enfermedades más difundidas que afectan al tejido conectivo y se asocian a la aparición de Hipertensión Pulmonar (HP) se encuentran el Lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica, dermatomiositis y el síndrome de Sjögren. La prevalencia no está bien establecida, sin embargo, los parámetros hemodinámicos muestran un aumento en la presión precapilar que condiciona al aumento de presión pulmonar de forma secundaria y que puede estar asociado con enfermedades intersticiales pulmonares como resultado de presencia de alteraciones en la vasculatura pulmonar, propia de estas enfermedades.<sup>(10)(19)</sup>

#### I.5 Virus de Inmunodeficiencia Humana en asociación con Hipertensión Pulmonar

El uso de terapias retrovirales altamente activas, así como el manejo intenso de las enfermedades oportunistas, han contribuido al aumento en la esperanza de vida de los pacientes con el virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH). Es por esto que las complicaciones han cambiado y ahora se encuentra con mayor frecuencia la aparición de Hipertensión Pulmonar. Se ha demostrado que la prevalencia de los pacientes con HIV e Hipertensión pulmonar es de 0.46%, muy similar al de la era en que se empezara con la terapia retroviral altamente activa.<sup>(10)(19)</sup>

La patogénesis de los pacientes con HIV y la asociación con Hipertensión pulmonar, no es aún clara. Se ha sugerido que la inflamación forma parte de una acción indirecta de la infección viral y en el crecimiento de factores que pueden actuar como detonantes en los pacientes con cierta predisposición.<sup>(19)</sup>

#### I.6 Trombo embolia crónica e Hipertensión Pulmonar

Es una enfermedad que obstruye a la arteria pulmonar y que da como consecuencia un remodelamiento en los vasos. Se ha reportado una incidencia de 0.1 a 9.1% de los pacientes después de 2 años de ocurrido el evento de embolia pulmonar. Pero existe un margen de error debido a la dificultad para distinguir los síntomas de los que tienen un evento agudo de embolia pulmonar con aquellos en los que se está desarrollando Hipertensión Pulmonar asociada.<sup>(20)</sup>

Es por esto que este grupo de pacientes puede ser tardíamente diagnosticado y tener un retraso en el inicio de tratamientos enfocados para el manejo de Hipertensión Pulmonar.<sup>(10)(20)</sup>

## I.7 Enfermedades multifactoriales asociadas a Hipertensión Pulmonar

Este tipo de pacientes incluyen múltiples pato-etiológicas y diversas enfermedades, por lo que los mecanismos que llevan a la Hipertensión Pulmonar son pobremente entendidos; sin embargo, se cree que la vasoconstricción, la vasculopatía por proliferación o la compresión extrínseca o intrínseca, así como la obliteración vascular y la falla cardíaca pueden ser algunas de las causas en su conjunto.

Dentro de las enfermedades que pueden desarrollar algún grado de hipertensión pulmonar se incluyen las enfermedades hematológicas como anemia hemolítica, enfermedades mieloproliferativas o que hayan tenido esplenotomía.

Otras incluyen enfermedades metabólicas entre las que destacan la enfermedad Gaucher, así como enfermedades de la tiroides, pero también las enfermedades del glicógeno. Enfermedades sistémicas como: sarcoidosis, histiocitosis, neurofibromatosis, linfangiomatosis, entre otras.

Este grupo de pacientes se encuentra aún más en riesgo de ser poco diagnosticados y con un pobre seguimiento debido a los diferentes síntomas asociados a su propia enfermedad.<sup>(10)</sup>

## Capítulo II

### Hipertensión pulmonar

La Hipertensión Pulmonar (HP) se define como un aumento en la presión arterial media de  $>25\text{mmHg}$  en reposo, calculada por cateterismo cardiaco derecho.<sup>(10)</sup> Existen algunos parámetros no bien definidos cuando la presión pulmonar se calcula entre 21 y 24mmHg; sin embargo, se debe tener especial cuidado en los pacientes con enfermedades del tejido conectivo o con antecedente de HP hereditaria, ya que es ahí donde deben ser vigilados por el riesgo de la aparición de Hipertensión Pulmonar.<sup>(10)</sup>

A pesar de la modificación de las clasificaciones en la HP a través del tiempo por distintas asociaciones, son los parámetros hemodinámicos los que se consideran un estándar de oro para su diagnóstico, es por esto que las definiciones a este nivel han sido reclasificadas con mejores parámetros para su adecuada clasificación.

Dentro de los nuevos parámetros se encuentran los que ocurren a nivel precapilar, considerándose una HP precapilar aquella en la que la presión en cuña es  $<15\text{mmHg}$ , pero tiene una resistencia vascular pulmonar  $> 3\text{mm Unidades Wood}$  en ausencia de enfermedades asociadas que pueden afectar al pulmón o por tromboembolia pulmonar. De acuerdo con varias combinaciones de parámetros hemodinámicos como la presión de cuña pulmonar el gasto cardiaco, el gradiente de presión diastólico y las resistencias vasculares pulmonares que son medidas en la sala de hemodinámica se han descrito parámetros para tener una mejor clasificación de la HP.<sup>(10)</sup>

La clasificación hemodinámica se resume en la Tabla 1.

Tabla 1. Definiciones hemodinámicas de Hipertensión Pulmonar

Definición	Características	Grupo clínico
Hipertensión Pulmonar	Presión Arteria pulmonar media (PAm) >25 mm Hg	Todos
HP pre capilar	PAm $\geq$ 25 mm Hg Presión cuña Arteria pulmonar <15 mm Hg	1. Hipertensión Pulmonar 3. HP por enfermedad pulmonar 4. HP por tromboembolia crónica 5. HP por causas multifactoriales
HP post capilar	PAm $\geq$ 25 mm Hg Presión Cuña arterial pulmonar >15 mm Hg Gradiente de Presión diastólica <7 mm Hg Resistencia vascular pulmonar <3 U Wood	- HP en Pacientes con enfermedades cardiacas - HP de causa no clara o multifactorial
HP post capilar aislada	Gradiente de Presión diastólica $\geq$ 7mm Hg y/o Resistencia vascular pulmonar < 3 u Wood	

A nivel clínico y a través de los años se han hecho modificaciones en la clasificación de los pacientes con HP. Lo que pretende la clasificación clínica de la HP es categorizar a múltiples condiciones que llegan a desarrollar HP en 5 grupos que están en relación con presentaciones clínicas similares, así como características hemodinámicas similares y hallazgos patológicos similares que llevan a una estrategia terapéutica similar. Debido a los nuevos hallazgos moleculares y hemodinámicos, se hizo una remodelación en la clasificación para una mejor comprensión y donde se consideran con mayor exactitud otros parámetros tanto hemodinámicos como genéticos.<sup>(10)(22)</sup>

(Ver Tabla 2)

Cabe mencionar que se han encontrado nuevas condiciones frecuentemente en niños, por lo que se ha propuesto a este grupo de pacientes como un nuevo subgrupo dentro de la clasificación tradicional.

Recientemente, las mutaciones genéticas han sido incluidas en el grupo I de la clasificación tradicional en los pacientes con HP considerable hereditaria en los que se considera la mutación del gen morfogénico tipo II (BMR2).

También dentro de las nuevas consideraciones se incluyen los hallazgos hemodinámicos considerados como precapilares como la anemia hemolítica o enfermedades donde no haya lesiones plexiformes en los vasos; las características de estos pacientes incluyen alto gasto cardíaco y bajas resistencias venosas pulmonares, condiciones clínicas por las que estas enfermedades se movieron del grupo I al grupo 5 considerándose de origen multifactorial.

También dentro del grupo I se consideró ampliar la inclusión de los pacientes con enfermedades veno-oclusivas y/ o con hemangiomas como un subapartado de los pacientes del grupo I, por lo que se incluyeron ahí las enfermedades asociadas con drogas o toxinas y/o a radiación, a enfermedades del tejido conectivo y pacientes con infección por HIV.<sup>(10)(22)</sup>

Tabla 2. Clasificación de Hipertensión Pulmonar. Tomada de Simonneau *et al.*<sup>(24)</sup>

<b>1. Hipertensión Pulmonar Primaria</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>1.1 Idiopática</li> <li>1.2 Hereditaria <ul style="list-style-type: none"> <li>1.2.1 mutación BMPR2</li> <li>1.2.2 Otras mutaciones</li> </ul> </li> <li>1.3 Inducida por drogas o toxinas</li> <li>1.4 Asociadas con: <ul style="list-style-type: none"> <li>1.4.1 Enfermedades del tejido conectivo</li> <li>1.4.2 Infección por HIV</li> <li>1.4.3 Hipertensión Portal</li> <li>1.4.4 Cardiopatías congénitas</li> <li>1.4.5 Esquistomiasis</li> </ul> </li> </ul>
<b>Enfermedades veno-oclusivas pulmonares y/o enfermedad por angiomas</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>1.1 Idiopática</li> <li>1.2 Hereditaria <ul style="list-style-type: none"> <li>1.2.1 Mutación en EIF2AK4</li> <li>1.2.2 Otras mutaciones</li> </ul> </li> <li>1.3 Inducida por toxinas, drogas y radiación</li> <li>1.4 Asociado con: <ul style="list-style-type: none"> <li>1.4.1 Enfermedades tejido conectivo</li> <li>1.4.2 Infección por HIV</li> </ul> </li> </ul>
<b>Hipertensión Pulmonar Persistente del recién nacido</b>
<b>2. Hipertensión pulmonar con enfermedad del ventrículo izquierdo</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>2.1 Disfunción sistólica ventricular izquierda</li> <li>2.2 Disfunción diastólica ventricular izquierda</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>2.3 Enfermedad valvular</li> <li>2.4 Enfermedad congénita / con obstrucción adquirida o no del tracto de salida izquierdo y cardiomiopatías congénitas</li> <li>2.5 Enfermedades congénitas o adquiridas con estenosis de venas pulmonares</li> </ul>
<b>3. Hipertensión Pulmonar asociada con enfermedad pulmonar y/o Hipoxia</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>3.1 Enfermedad Pulmonar Obstructiva crónica</li> <li>3.2 Enfermedad pulmonar intersticial</li> <li>3.3 Enfermedades pulmonares con patrón mixto restrictivo y obstructiva</li> <li>3.4 Enfermedad obstructiva del sueño</li> <li>3.5 Desórdenes con hipoventilación alveolar</li> <li>3.6 Exposición crónica a grandes altitudes</li> <li>3.7 Desarrollo de enfermedades pulmonares</li> </ul>
<b>4. Hipertensión Pulmonar por enfermedad tromboembólica crónica y otros mecanismo obstructivos pulmonares</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>4.1 Tromboembolia crónica</li> <li>4.2 Otras obstrucciones pulmonares <ul style="list-style-type: none"> <li>4.2.1 Angiosarcoma</li> <li>4.2.2 otros tumores vasculares</li> <li>4.2.3 Arteritis</li> <li>4.2.4 Estenosis congénita de arterias pulmonares</li> <li>4.2.5 Parasitosis (lydatidosis)</li> </ul> </li> </ul>
<b>5. Hipertensión Pulmonar por causas no claras y/o mecanismos multifactoriales</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>5.1 Desórdenes hematológicos: anemia hemolítica, desordenes multiproliferativos, esplenectomía</li> <li>5.2 Desordenes Sistémicos: sarcoidosis, histiocitosis pulmonar, linfangiomielomatosis, neurofibromatosis.</li> <li>5.3 Desórdenes metabólicos: Desordenes del almacenamiento del glicógeno, enfermedad de Gaucher, enfermedades tiroideas</li> <li>5.4 Otros: Microangiopatía tumoral trombótica, mediastinitis fibrosante, falla renal crónica (con o sin diálisis), Hipertensión Pulmonar Segmentaria</li> </ul>

## II.1 Cambios mecánicos del Ventrículo Derecho y la Circulación Pulmonar en los pacientes con Hipertensión Pulmonar

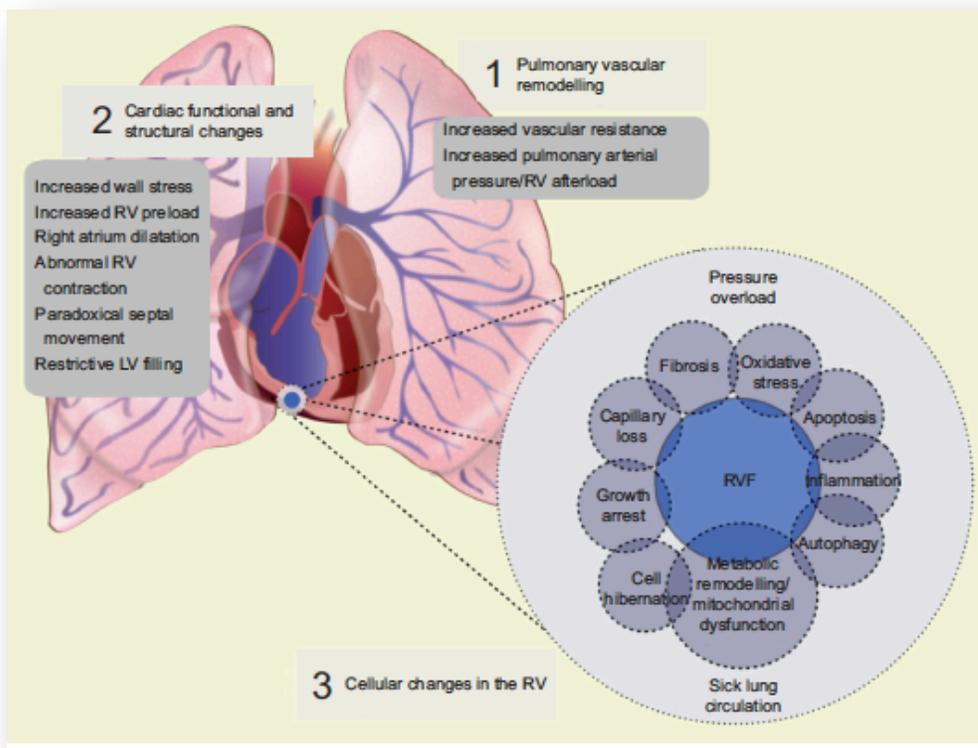
Muchos de los pacientes con Hipertensión Pulmonar (HP) mueren por falla ventricular derecha, sin embargo las interacciones entre el remodelamiento de la circulación pulmonar y el ventrículo derecho son parcialmente entendidos. La falla ventricular derecha se observa comúnmente como una consecuencia de la sobrecarga ventricular y el desarrollo entre el desbalance de la demanda y el suplemento de oxígeno, que a veces culmina con isquemia en el ventrículo derecho.

Imágenes no invasivas, como el ecocardiograma o la resonancia magnética, han provisto ahora una valoración más precisa de la estructura, así como de los cambios estructurales que ocurren en los pacientes con HP crónica, incluyendo a los que tienen datos de falla ventricular derecha o su ausencia.<sup>(23)</sup>

Uno de los parámetros incluidos para determinar la falla del ventrículo derecho es la medición de TAPSE, que por sus siglas en inglés es la Medición de la excursión sistólica de la válvula tricúspide, la cual se ha correlacionado con la sobrevida en este tipo de pacientes. Sin embargo, se ha tratado de incluir otros parámetros con nuevas técnicas entre las que se incluye el volumen de llenado ventricular medido por resonancia magnética; éste se ha mostrado como un factor independiente en la mortalidad y en la respuesta al tratamiento en estos pacientes con HP.<sup>(24)(25)</sup>

La falla cardiaca derecha que se llega a presentar en estos pacientes se presenta cuando no existe un adecuado aporte sanguíneo, con un elevado aumento de presión venosa tanto en reposo como en ejercicio, por lo que esto se verá traducido clínicamente en la presencia de limitación para el ejercicio así como edema periférico.<sup>(26)</sup> (Figura 1)

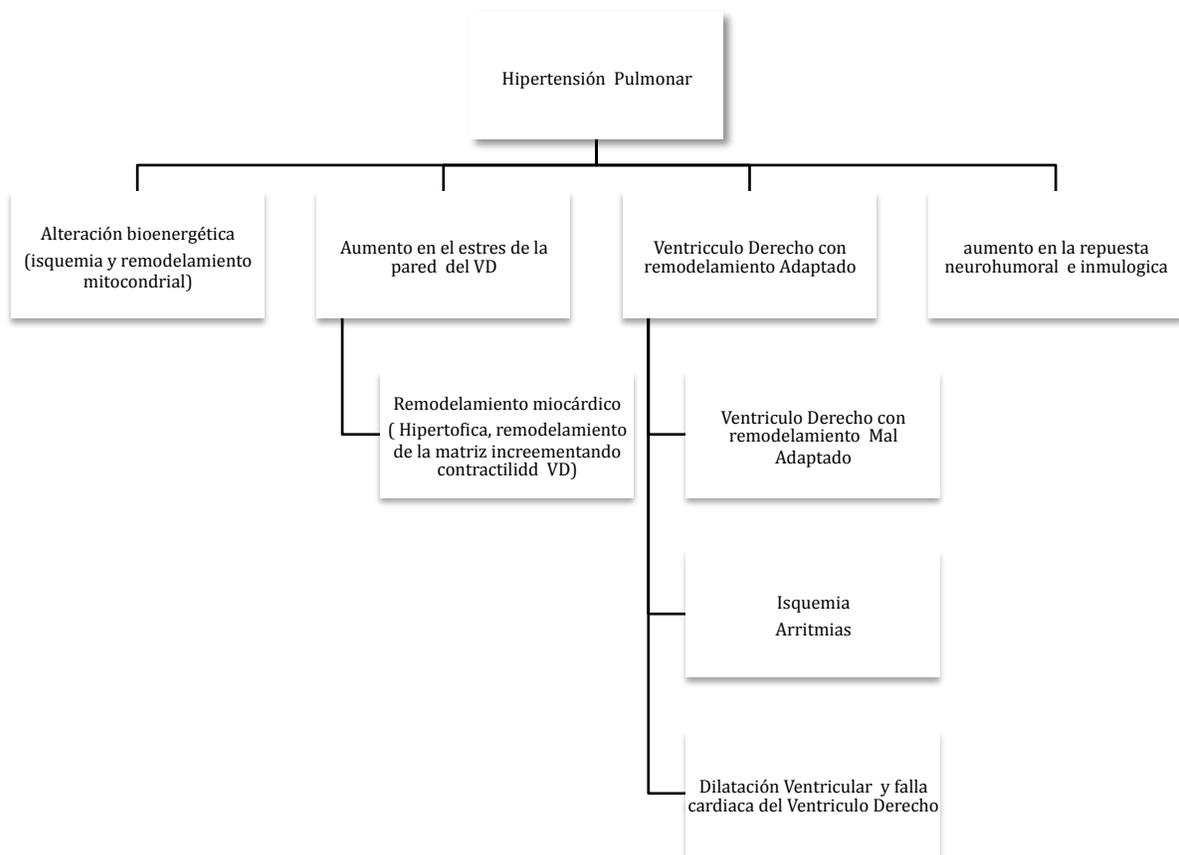
Figura 1. Eje cardio-pulmonar enfermo. Incremento en la resistencia de la vasculatura con incremento en la postcarga con resultado de hipertrofia ventricular derecha.<sup>(26)</sup>



Uno de los principales síntomas de falla cardiaca derecha en estos pacientes es la aparición de limitación en la capacidad para hacer ejercicio, que se encuentra relacionaao principalmente con el decremento del flujo periférico que puede incrementar la producción de lactato y que contribuye a la fatiga muscular y la limitación al ejercicio. Otro tipo de síntomas es la aparición de taquicardia supraventricular, así como arritmias que pueden ocasionar deterioro clínico.<sup>(27)</sup>

La adaptación y el remodelamiento del ventrículo derecho en pacientes con HP no solo depende de la severidad de la enfermedad, si no también en la interrelación entre la activación hormonal, perfusión coronaria y metabolismo miocárdico. (Figura 2)

Figura 2. Esquema fisiopatológico modificado de la disfunción ventricular derecha, combinación de factores con aumento en la presión ventricular, así como activación neurohormonal e inflamación que llevan a la mala adaptación del ventrículo derecho.<sup>(26)</sup>



Aunque la remodelación ventricular en pacientes con Hipertensión Pulmonar continúa siendo investigada, los estudios experimentales diferencian dos patrones de remodelamiento: uno de tipo morfogénico y otro de características moleculares, que tienen una vía en común, por lo que se dividen en remodelamientos de los tipos Adaptativos y Mal adaptativos, que se resumen en la siguiente tabla.<sup>(23)(28)</sup> (Tabla 3)

Tabla 3. Características del ventrículo derecho Adaptativo y Mal Adaptativo.<sup>(23)</sup>

Características	Remodelamiento adaptativo	Remodelamiento mal adaptativo
Remodelamiento		
- Tamaño VD	- Normal o levemente dilatado	- Crecimiento del ventrículo derecho
- Masa/ volumen radio	- Alto	- Bajo
Función		
- Acoplamiento ventrículo arterial	- Usualmente preservada o mínimo deprimida	-Baja
- Función ventricular derecha en reposo	- Normal o mínimo deprimida	-Deprimida
- Prueba de ejercicio cardiopulmonar	- Buena capacidad ventilatoria de ejercicio	-Disminución en capacidad e incremento en la ineficiencia ventilatoria
- BNP o pro BNP	- Normal	-Elevada
- Metabolismo	- Absorción de glucosa normal	- Incremento en la absorción de glucosa
Moleculares		
- Micro RNA 133	- Normal	- Deprimido
- Apellin	- Incrementada	- Severamente reducida
- Hexoquinasa -1	- Deprimida	- Incrementada
- Factor de crecimiento vascular endotelial	- Incrementada	- Normal o reducida
- Alcohol deshidrogenasa-7	- Normal	- Deprimido

Debido a todos estos cambios adaptativos y no adaptativos la evaluación del ventrículo derecho juega un papel esencial en los pacientes con HP en diferentes estadios de la enfermedad, por ello se han tratado de estudiar también por diferentes métodos como resonancia, tomografía y otras técnicas; sin embargo, el ecocardiograma transtorácico sigue siendo la piedra angular para la evaluación de estos pacientes. Cabe mencionar que, dentro de las nuevas técnicas, la resonancia magnética ha emergido como una herramienta más precisa para evaluar la masa, volumen y función ventricular derecha; sin embargo, debido a que no está disponible en la mayoría de los centros hospitalarios, su uso aún es limitado.<sup>(29)(30)</sup>

El ecocardiograma continúa siendo utilizado de forma rutinaria para el estudio del ventrículo derecho. Las guías de la Sociedad Americana de Ecocardiografía han publicado los principales lineamientos para estandarizar las medidas, que se ajustan por sexo, edad y raza.<sup>(29)</sup>

A pesar de las recomendaciones de la sociedad de ecocardiografía para hacer todas las mediciones con las principales medidas usadas con mayor frecuencia, solo se encuentra la excursión sistólica de la válvula tricúspide (TAPSE) y la medición de la regurgitación tricúspidea (IT), con la que de forma indirecta se mide la presión pulmonar. Algunos autores como Guihare *et al* han discutido las limitantes que tiene la medición solo del TAPSE ya que lo refiere solo como marcador de acoplamiento ventrículo arterial más que un marcador de contractilidad ventricular.<sup>(30)</sup>

Es por esto que, a medida que continúa el estudio de los pacientes con Hipertensión Pulmonar, se han propuesto nuevas técnicas y nuevas mediciones para optimizar los tratamientos así como parámetros pronósticos que pueden ayudar a la mejor evaluación de los pacientes.<sup>(30)</sup>

### Capítulo III

#### Evaluación del pronóstico en la Hipertensión Pulmonar

Los factores pronósticos que se utilizan en la Hipertensión Pulmonar (HP) proceden en general de cohortes de pacientes seguidos a largo y corto plazo; sin embargo, alguno de ellos puede no reflejar con exactitud el pronóstico de cada individuo, por lo que no hay evidencia suficiente para establecer los valores óptimos de diferentes parámetros, ni tampoco existe la relevancia relativa de cada una de ellas.<sup>(28)</sup>

Es por esto que se ha comenzado a tener mas interés en la evaluación del pronóstico de estos pacientes. Es importante mencionar que en los estudios de sobrevida en pacientes con Hipertensión Pulmonar (HP) se han hecho descripciones en relación con la adaptación del ventrículo derecho con la sobrecarga de presión, y existen estudios que describen el valor predictivo en el aumento de presión auricular derecha y el índice cardiaco; sin embargo, los parámetros más utilizados son algunos que se resumen en la Tabla 4, los cuales se pueden tomar en una consulta rutinaria.<sup>(28)</sup>

Tabla 4. Principales factores pronósticos en los pacientes con Hipertensión Arterial Pulmonar

Determinantes del pronóstico	Bueno	Malo
- Evidencia clínica de insuficiencia cardiaca	No	Sí
- Velocidad de progresión de los síntomas	Lento	Rápido
- Caminata 6 min	Mas largo 500m	Corto <300m
- Prueba ejercicio cardiopulmonar	Consumo pico de O <sub>2</sub> >15ml/min/kg	Consumo pico O <sub>2</sub> <12ml/min/kg
- Concentración de BNP o pro BNP	Normal o casi normal	Muy elevadas y en aumento
- Resultados ecocardiográficos	Sin derrame pericárdico TAPSE >20mm	Con derrame pericardico TAPSE <15mm
- Cambios hemodinámicos	Presión AD<8mmHg IC >2.5 l/min/m <sub>2</sub>	Presión AD>15mmHg IC <2.1 l/min/m <sub>2</sub>

Desde 1981 se iniciaron ciertos registros avalados por el Instituto Nacional de Salud (NIH) y por el Instituto Nacional de Sangre y Corazón-Pulmón (NHLBI) conocido comúnmente por el registro NIH.<sup>(38)</sup> En este registro se enrolaron pacientes con HP primaria, HP familiar, HP inducida por anorexigénicos. Este registro fue utilizado como facilitador de la individualización e implementación de regímenes de tratamientos.<sup>(3)</sup>

En estos estudios se usaron ecuaciones que permitieron obtener con habilidad predicciones de la morbilidad o la inminente mortalidad de este tipo de pacientes. Así mismo, se podía informar a los clínicos cuando se podría valorar el cambio de terapéutica o el cambio o el incremento de los medicamentos o la referencia oportuna a centros hospitalarios paratrasplante. Sin embargo, a pesar de ser una herramienta poderosa, el registro NIH comenzó a tener limitaciones debido a una nueva clasificación de los pacientes con HAP, por lo que la ecuación descrita en este registro no pudo ser aplicable para todos los pacientes: este registro dejó de ser una referencia para valorar sobrevida.<sup>(32)</sup>

Los investigadores de HP fueron buscando nuevos registros para mejorar los datos epidemiológicos con el fin de crear una nueva ecuación pronóstica que pudiera ser utilizada en todos los pacientes con HP en cualquier estadio de la enfermedad. Es por esto que ha habido una serie de registros posteriores, como el registro Francés de Hipertensión Pulmonar, en el cual se incorporaron 55 centros iniciados en el 2002; el registro PHC, iniciado en Chicago en 2004; el último registro REVEAL con 55 centros de observación en EUA, que inició en 2006 y el estudio *Mayo Registry*, en un solo centro de observación. En todos se realizaron estudios retrospectivos.<sup>(32)</sup>

Todos estos registros difieren entre sí en el tipo de población, el periodo de sobrevida y en el tiempo de medición de factores de predicción, pero independientemente de la diferencia de análisis y de la predicción de factores identificables, los registros modernos mostraron una mejoría en la predicción de sobrevida comparado con el registro inicial NIH.<sup>(32)(4)</sup>

En cada registro se hicieron ecuaciones para obtener el poder de concordancia (c-index) que se define como la probabilidad aleatoria para escoger a los sobrevivientes cuyo riesgo predictivo para la muerte sea bajo, por lo que se escogieron de forma individual para predecir mortalidad. Este valor c-index tiene que ser de 1.0 para ser considerado un buen modelo para discriminar entre los pacientes que mueran o puedan sobrevivir. El estudio REVEAL tuvo un c-index de 0.772, por lo se consideró como parámetro para evaluar casos de HP en comparación con otros registros. Tabla 5.<sup>(32)</sup>

Tabla 5. Ecuaciones de sobrevida en los diferentes registros de pacientes con Hipertensión Pulmonar.

REGISTRO	ECUACIÓN	C-INDEX
NIH	$P(t) = H(t) A(x, y, z)$	0.588
Francés	$P(t, x, y, z) = H(t) A(x, y, z)$	0.57
PHC	$P(t) = e^{-A(x, y, z) t}$	No calculado
REVEAL	$P(1\text{-año}) = SO(1) \exp(Z'B)$	0.772
Mayo	Modelo incremental	0.84

Para conseguir que el estudio REVEAL sea aplicable para todos los pacientes, en cualquier etapa de la enfermedad, el punto de corte de referencia se hizo con las variables de niveles de BNP y en la caminata de 6 minutos.<sup>(32)</sup>

La calculadora de riesgo del estudio REVEAL, se desarrolló para tener un uso diario clínico, basado con un modelo de riesgo proporcional de Cox, midiendo variables independientes de pronóstico de sobrevida en el modelo desarrollado de la cohorte. (Figura 3)

Category	Sub-variable	Risk Points
WHO Group I Subgroup	APAH-CTD	+1
	APAH-PoPH	+2
	FPAH	+2
Demographics & Comorbidities	Renal Insufficiency	+1
	Males Age>60yrs	+2
NYHA/WHO Functional Class	I	-2
	III	+1
	IV	+2
Vital Signs	SBP<110 mm Hg	+1
	HR>92 BPM	+1
6-Minute Walk Test	≥440 m	-1
	<165 m	+1
BNP	<50 pg/mL	-2
	>180 pg/mL	+1
Echocardiogram	Pericardial Effusion	+1
	% pred. DLco≥80	-1
Pulmonary Function Test	% pred. DLco≤32	+1
	mRAP>20 mm Hg within 1 yr	+1
Right Heart Catheterization	PVR>32 Wood units	+2
	<b>SUM OF ABOVE</b>	<b>6</b>
<b>= RISK SCORE</b>		<b>[ ]</b>

Figura 3. Calculadora de riesgo del estudio REVEAL.<sup>(48)</sup> El cálculo es de 0, bajo riesgo a 22, el más alto. SBP= presión sistólica, BNP= factor natriurético atrial, BMP= latidos por minuto. Clasificación WHO: APAH= hipertensión pulmonar asociada, CTD= enfermedad tejido conectivo, FPHA= hipertensión pulmonar familiar. APAH= hipertensión pulmonar asociada. PoPH= hipertensión portopulmonar. PVR= resistencia vascular pulmonar; DLco= capacidad de difusión del monóxido de carbono.<sup>(4)</sup>

Cabe mencionar que a pesar del uso común de esta calculadora, hay algunas fallas, pues en estudios posteriores basados en ella se ha visto que se excluye la trayectoria de los pacientes, las condiciones o cualquier cambio que pudiera ocurrir durante el transcurso de la enfermedad; por ejemplo: si el paciente tiene un decremento en la caminata de 6 minutos de 500m a 400m la predicción de sobrevida disminuirá, considerando el punto de corte de la calculadora se encuentra en 440m que refleja una pérdida del 20%. Sin embargo, nuevos estudios realizados por la sociedad de trasplante de corazón y pulmón sugieren que sería mejor considerar una reducción del 15% en el parámetro de caminata de 6 minutos para quizá proveer una mejor evaluación en el pronóstico comparado con el actual. También se ha sugerido el cambio de los valores en el BNP de 200pg/ml a 400pg/ml para determinar un mejor pronóstico, pero hasta el momento ninguno cambia el riesgo en la calculadora debido a que ambos valores están fuera del punto de corte.<sup>(32)</sup>

Para mejorar dichas fallas se requiere la realización de nuevos modelos de estudios con cohortes pequeñas o grandes, con preferencias para el diagnóstico, así como reportes que cambien el pronóstico después del tratamiento. Además, es importante mencionar que la adición de nuevos factores predictivos en cada modelo puede dar una invaluable información que tienen que ver con el curso de la enfermedad, principalmente con implementación de evaluaciones seriales. Con posibles nuevos parámetros se puede incrementar el valor predictivo para que puedan ser utilizadas nuevas herramientas en la práctica clínica o en investigación.<sup>(4)(33)(34)</sup>

### 3.1 Ecocardiograma como herramienta diagnóstica a pronóstica

La HP representa una enfermedad con pocos síntomas específicos, principalmente en las etapas tempranas. El ecocardiograma es el primer estudio que se solicita para este tipo de pacientes y debido a la extendida disponibilidad de la imagen para medir el tamaño y la función del ventrículo derecho ha sido utilizada primeramente como herramienta diagnóstica. Sus principales evaluaciones se hicieron de forma cualitativa, donde se comparaba el tamaño ventricular derecho con el izquierdo, pero comenzaron a detectarse fallas debido a la anatomía y la disposición del ventrículo derecho, que dificultaba las adecuadas medidas o visualización, por lo que en fechas recientes, en 2010, se estandarizaron las medidas y cortes adecuados para la medición y cuantificación de las cavidades derechas.<sup>(36)(30)</sup>

Dentro de los parámetros utilizados para la evaluación del ventrículo derecho de forma rutinaria, se encuentra la regurgitación tricuspídea, la cual es usada en la práctica diaria y la cual se utiliza de forma equivalente para medir la presión sistólica de la arteria pulmonar, siempre y cuando no haya obstrucción pulmonar que se mide con la fórmula de Bernoulli, con la suma de la presión auricular derecha.<sup>(37)(38)</sup> (Figura 4)

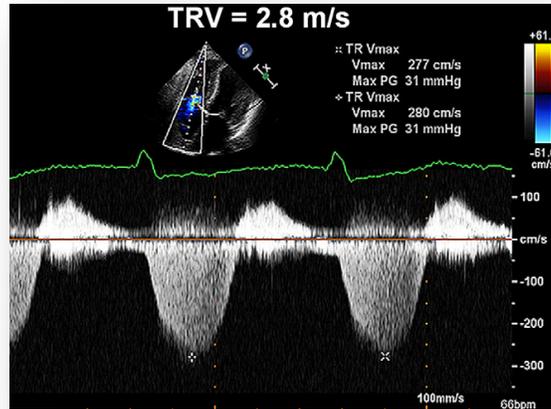


Figura 4. Determinación por eco-doppler de la presión sistólica pulmonar con la fórmula de Bernulli, sumando 3cm más, asumiendo que no hay aumento en la presión de aurícula derecha.

Otra de las técnicas usadas en forma rutinaria para medir la función ventricular derecha es la medición de la excursión de el plano sistólico de la válvula tricúspide (TAPSE), la cual se efectúa con técnica modo M del ultrasonido y es cuantitativa; esta técnica se ha llevado a cabo desde su descripción en 1984, ya que se demostró que tenía cierta correlación con la fracción de eyección; debido a esta correlación y a tener esta aproximación tan cercana se empezó a utilizar como un fuerte predictor del pronóstico en la falla cardíaca.<sup>(39)(40)</sup> (Figura 5)

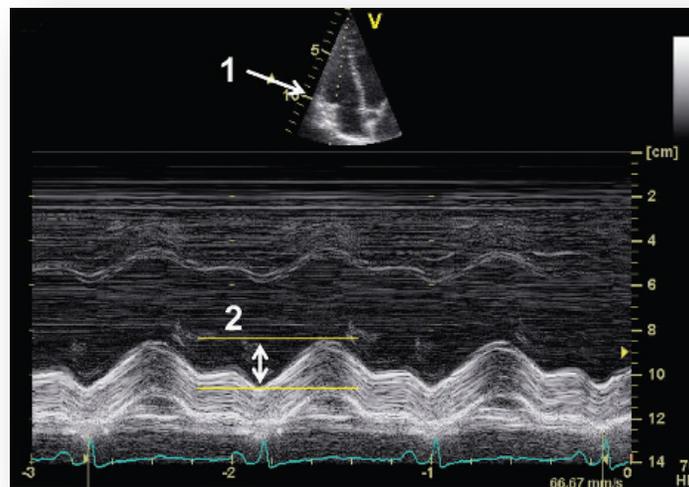


Figura 5. Excursión del plano anular de la tricúspide (TAPSE) en un individuo normal, tomado de un eje de cuatro cámaras en modo M. El nivel del TAPSE en mm corresponde con la fracción de eyección (FE) (flecha 2) Los valores son: 5mm= 20% FE, 10mm= 30% FE, 15mm= 40% FE y 20mm= 50% FE.<sup>(39)</sup>

La realización de ecocardiograma ha emergido como una importante arma en la evaluación de los pacientes con Hipertensión Pulmonar, para la cual, en la escala de REVEAL, únicamente la aparición de derrame pericárdico es considerado como factor pronóstico. (Figura 3)<sup>(4)</sup>

Estudios ecocardiográficos posteriores han tratado de evaluar algunos índices ecocardiográficos en relación con el pronóstico. Entre otros parámetros evaluados se encuentra la dimensión de la aurícula derecha, así como el diámetro del ventrículo derecho.<sup>(37)</sup> (Tabla 6)

Tabla 6. Estudios de pronóstico por ecocardiograma.

Estudio	Núm. de pacientes	Índices por ECOTT utilizados	Seguimiento	Desenlace
Hinderliter et al (1997)	79 (57 mujeres)	Derrame pericárdico	1 año	Muerte, trasplante pulmonar
Forfia et al (2006)	63 (52 mujeres)	Tapse <1.8cm	19.3 meses	Muerte o trasplante pulmonar
Ghio et al (2011)	72 (52 mujeres)	Diámetro del VD >36mm	38 meses	Muerte
Raymond et al (2002)	81 (59 mujeres)	Derrame pericárdico, área auricular derecha (5cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	12 meses	Muerte o trasplante pulmonar
Yeo et al (1998)	53 (38 mujeres)	Índice Tei ≥ 0.83	2.9 años	Muerte o trasplante pulmonar

La evaluación de la Hipertensión Pulmonar (HP) requiere de aproximaciones multimodales que puedan combinar imágenes tanto invasivas como no invasivas para poder asegurar un diagnóstico más preciso, una correcta clasificación y un manejo adecuado en todas sus categorías.<sup>(41)</sup> Las determinaciones ecocardiográficas que se han utilizado se clasifican en tres categorías principales: las medidas de presión, medidas morfológicas y medidas de la función ventricular derecha.

Dentro de cada una de ellas se encuentran, por ejemplo:

Las de presión con medición del gradiente de la insuficiencia tricuspídea que da la medición indirecta de la presión sistólica de la arteria pulmonar. Esta medida se empezó a implementar en 1984.<sup>(42)</sup> A pesar de su uso rutinario, se considera que puede tener algunas fallas, ya que depende del ángulo del ultrasonido y de la dirección del flujo de sangre. (Figura 6 A)

La de presión media de la arteria pulmonar y la presión diastólica de la aurícula derecha, la cual se estima por la velocidad de desaceleración en m/seg al final de la diástole del flujo regurgitante. (Figura 6 B)

El tiempo de aceleración pulmonar es el tiempo en el flujo de onda medido por Doppler pulsado. La rápida aceleración del flujo con un segundo flujo más lento se conoce como signo de la W, y es común cuando existe HP. Si la aceleración llega a ser más de 120mseg, se puede considerar patológico, pero tiene sus limitaciones ya que depende de la frecuencia cardíaca y de la localización de la muestra de flujo Doppler, por lo que tiene sus severas limitaciones. (Figura 6 C)

Por último, otro método para la estimación de la presión arterial media pulmonar, es en la que se adiciona la presión de la aurícula derecha al de la presión del ventrículo derecho, el cual parece ser un poco más acertado que los otros métodos. (Figura 6 D)<sup>(41)</sup>

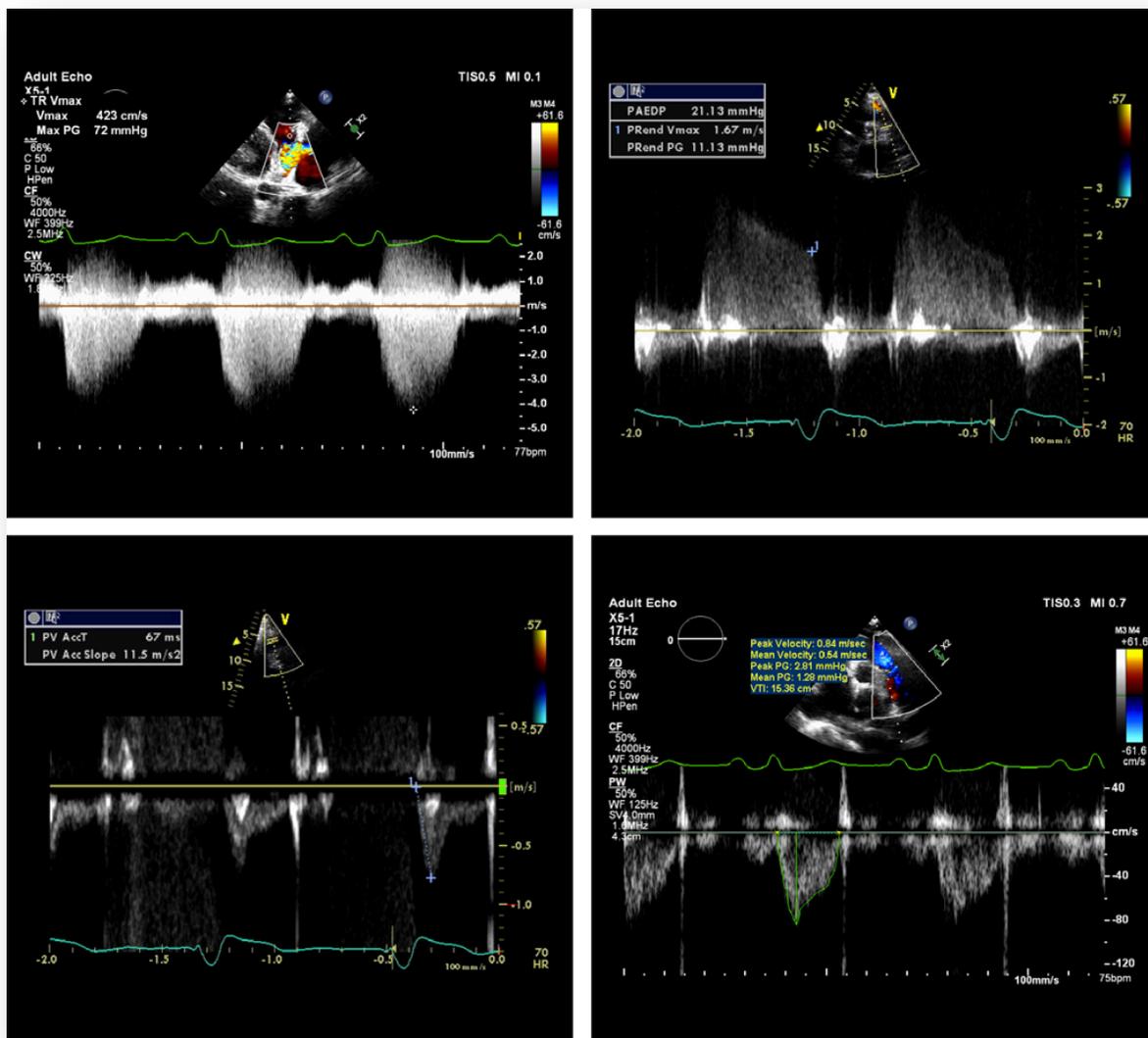


Figura 6. Medidas de las presiones del ventrículo derecho. A) Medida de presión arterial pulmonar con flujo regurgitante tricuspídeo. B) Presión arterial pulmonar derivado de los flujo regurgitante pulmonar. C) Presión arterial media pulmonar derivada del tiempo de aceleración de la arteria pulmonar en su flujo sistólico. D) Tiempo de la velocidad integral usada como derivada de la resistencia vascular.<sup>(41)</sup>

Dentro de las evaluaciones que se tienen que hacer al ventrículo derecho se encuentran las morfológicas, medidas lineales en las cuales se ha demostrado que, cuando muestran algún cambio en las dimensiones del ventrículo, tienen cierta correlación con pronóstico o mortalidad; así mismo, son determinantes para el tratamiento para los pacientes con Hipertensión Pulmonar, ya que reflejan la mala adaptación del ventrículo a la sobrecarga de volumen.<sup>(41)</sup>

El ventrículo derecho en la Hipertensión Pulmonar se llega a comprometer en tres regiones: 1) tracto de salida del ventrículo derecho, 2) la región trabecular del apex y 3) el infundíbulo o cono.<sup>(42)(43)</sup>

Aunque el volumen del ventrículo derecho es más largo que el ventrículo izquierdo, la masa muscular llega solo a una quinta o un sexta parte, comparado con la masa del ventrículo izquierdo. También es necesario mencionar que la contractilidad del ventrículo derecho difiere con la del izquierdo debido a la disposición en la musculatura de cada uno de ellos. A pesar de las diferencias, se ha tratado de obtener medidas morfológicas y funcionales que ayuden a la mejor comprensión y evaluación del ventrículo derecho.<sup>(47)</sup>

Las dimensiones del ventrículo derecho tienen que estar siempre en correlación con el ventrículo izquierdo y aunque las determinaciones por ecocardiograma parecen hasta cierto punto normales, cabe mencionar que cuando los pacientes tienen deformidades esqueléticas en tórax, la toma de imágenes serán más difíciles de obtener, lo que comprometerá la exactitud para la medición.<sup>(43)</sup>

Dentro de las medidas morfológicas existen tres utilizadas de una forma quizá más rutinaria; éstas se realizan al final de la diástole en una proyección de 4 cámaras, donde se miden la región basal, media y longitudinal del ventrículo derecho, considerándose alargamiento cuando la dimensión en región basal es de >41mm, >35mm en cavidad media y 83mm en longitudinal. (Figura 7 A, B y C) Sin embargo, son medidas no ajustadas a raza sexo o índice de masa corporal, por lo que se considera con algunas limitaciones para su toma.<sup>(41)</sup>

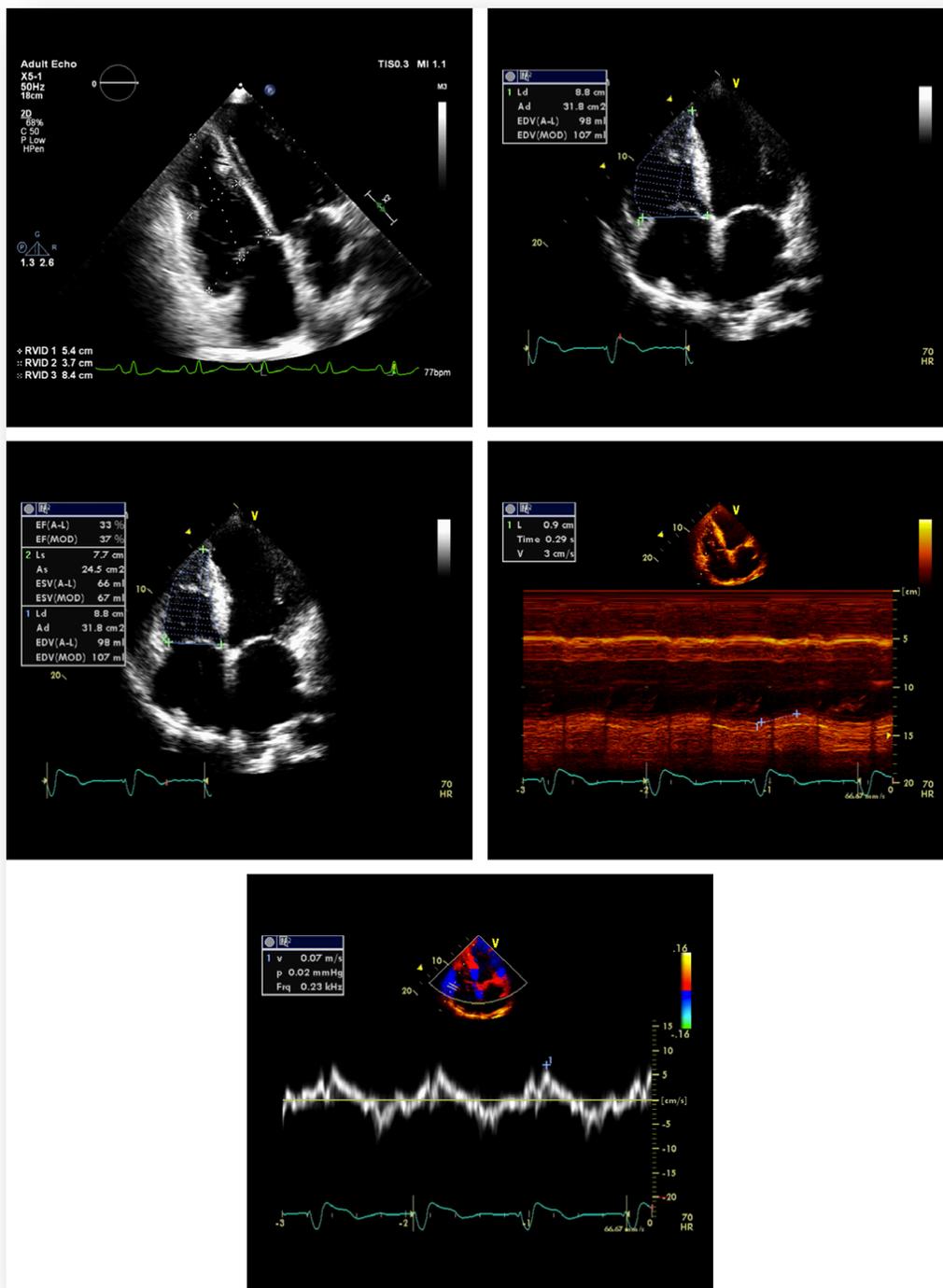


Figura 7. Medidas morfológicas y funcionales. A) Medidas del ventrículo derecho (VD) determinadas en diástole. B) Medidas tomadas del VD en sístole. C) Medición de fracción de acortamiento. D) Medición de TAPSE. E) Medición de ondas por Doppler tisular <sup>(41)</sup>

La medición de la pared libre del ventrículo derecho se puede considerar un indicador del grado de hipertrofia ventricular, sin embargo el grosor de esta pared puede ser afectada por otras causas, como enfermedades infiltrativas o cardiomiopatías hipertróficas. Sin embargo, aún se llegan a reportar mediciones a este nivel, por lo que las recomendaciones para la obtención de esta medida es la medición al final de la diástole y preferiblemente en proyección subcostal o en el eje paraesternal; cuando la medición sea mayor a 5mm será indicativa de hipertrofia ventricular derecha, aunque el punto de corte de esta medición es debatible.<sup>(30)(42)</sup>

Dentro de las mediciones funcionales para el ventrículo derecho se encuentran: la medición de cambio fraccional del área, la medición de la excursión sistólica del plano valvular de la tricúspide (TAPSE), medición de Doppler tisular de S', la medición de la aceleración isovolumétrica del ventrículo derecho, la medición de la aurícula derecha y el índice de excentricidad, entre otros.<sup>(41)</sup>

La medición de cambio fraccional de área (FAC) es definida por la ecuación:  $[(\text{área del VD al final de la diástole}) - (\text{el área al final de la sístole del VD}) / (\text{área al final de la diástole del VD})] \times 100$ . Cuando la FAC se encuentra <35% indica una disfunción sistólica. Figura 9. C.<sup>(41)</sup> Este parámetro ha sido considerado como un indicador pronóstico, pero tiene algunas limitantes en ecocardiograma debido a que puede haber una pobre visualización de los bordes endocárdicos, así como una gran variabilidad intra e inter observador, principalmente en los pacientes con Hipertensión Pulmonar.<sup>(44)</sup>

La medición de la aurícula derecha ha tenido importancia debido a que tiene tres funciones principales en relación con el funcionamiento del ventrículo derecho: 1) actúa como reservorio del retorno venoso durante la sístole. 2) es un conductor pasivo en la fase temprana de la diástole y 3) es una bomba contráctil durante la fase tardía de la diástole.<sup>(30)</sup>

Debido a que las paredes son delgadas, las cámaras responden más al volumen y presión con la dilatación, antes que la hipertrofia. Es por esto que el crecimiento se considera uno de los resultados ocasionados por el aumento de presión a largo plazo, así como a la aparición de disfunción tanto diastólica como sistólica del ventrículo derecho.<sup>(49)</sup>

El área de la aurícula derecha debe ser medida al final de la sístole ventricular cuando el diámetro de la aurícula se encuentra al máximo, la medición debe comprender lo más cerca del anillo tricuspídeo siguiendo adecuadamente los bordes del endocardio y se considera que un área >18cm<sup>2</sup> es considerada anormal.<sup>(41)</sup> (Figura 8)

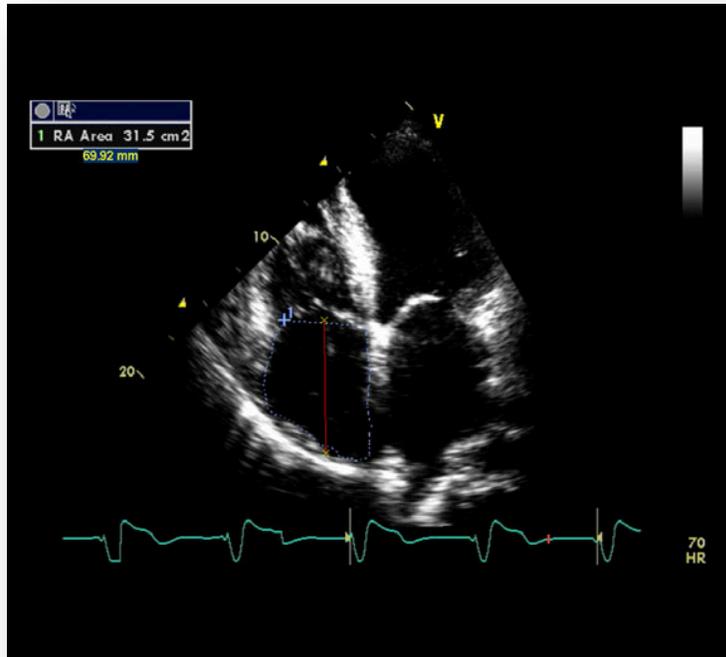


Figura 8. Medición de área auricular derecha en una vista de cuatro cámaras al final de la sístole ventricular.<sup>(41)</sup>

El índice de excentricidad ha sido una nueva medida que permite tener otra visión de los dos ventrículos en relación con presión y volumen, debido a que el Septum es afectado de forma diferente en cada uno de ellos. En la porción del ventrículo derecho, cuando existe sobrecarga el Septum se desplaza hacia la izquierda y se aplan a la mitad al final de la diástole dejando la morfología intacta del ventrículo izquierdo al final de la sístole.<sup>(49)</sup> El aplanamiento del Septum produce una sombra en forma de “D” cuando se ve en una proyección de eje corto y ha sido considerada como una de las marcas en Hipertensión Pulmonar.<sup>(41)</sup> (Figura 9)

Esta característica conocida como índice de excentricidad (VD/VI) se expresa mediante la medición de los radios anteroposterior en región septolateral; si el valor es  $>1$  se considera anormal o sugiere sobrecarga. Este índice es muy reproducible a excepción de cuando se tiene una mala ventana ecocardiográfica y se ha considerado un buen predictor de mortalidad cuando se evalúa junto a el TAPSE.<sup>(41)(44)</sup>

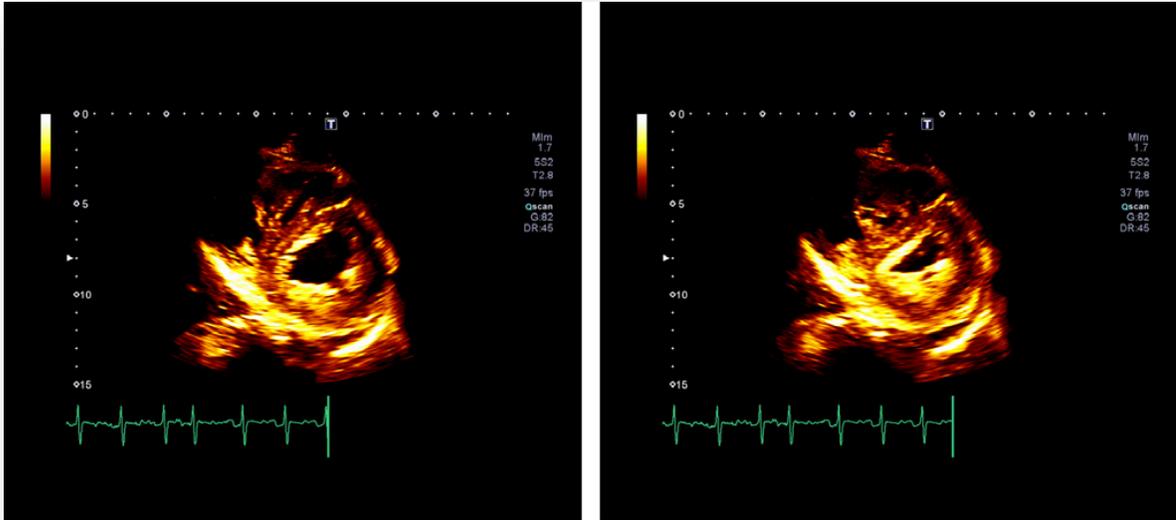


Figura 9. Vista de eje corto paraesternal que revela sobrecarga de volumen. A) aplanamiento del Septum en la diástole que indica sobrecarga. B) Aplanamiento del Septum en sístole que indica sobrecarga de presión.<sup>(41)</sup>

Se ha utilizado el índice de excentricidad como factor independiente para determinar pronóstico. En uno de los estudios dirigidos por Zeng –Wei *et al* realizaron los primeros estudios para determinar a este índice como predictor de mortalidad, en este estudio solo se tomaron casos con Hipertensión Pulmonar Idiopática con seguimiento de 6 a 12 meses, y se encontró que el índice VD/VI (excentricidad) de  $\geq 0.9$  correlacionaba como un factor independiente para el mal pronóstico de los pacientes.<sup>(45)</sup> (Figura12)

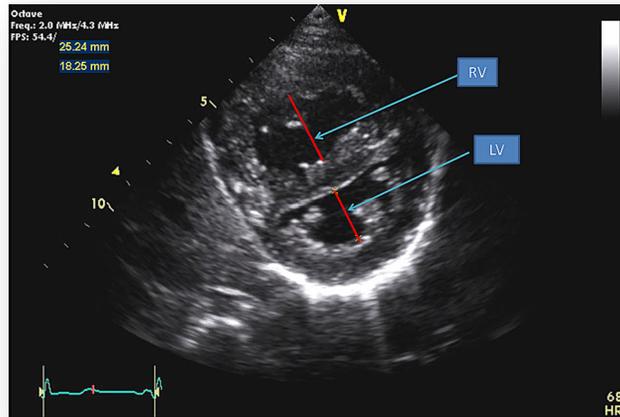


Figura 10. Índice de excentricidad medido en eje corto.<sup>(45)</sup>

En este estudio se sugiere al índice VD/VI como un posible indicador clínico que permita identificar a pacientes que pudieran o no responder a terapia establecida, además se mostró que el índice VD/VI se relaciona independientemente con la mortalidad. (Figura 13) Otra de las aportaciones de este estudio es que el tipo de proyección es más fácil de

obtener y es menos dependiente del operador, ya que la dimensión ventricular es más fácil de estandarizar que la proyección apical, que se puede modificar de acuerdo con la rotación de la imagen. Una de las limitantes de este estudio fue que no se realizaron las mediciones de TAPSE y los diámetros auriculares no fueron medidos, sin embargo se propone como un nuevo índice pronóstico por los resultados obtenidos.<sup>(45)</sup>

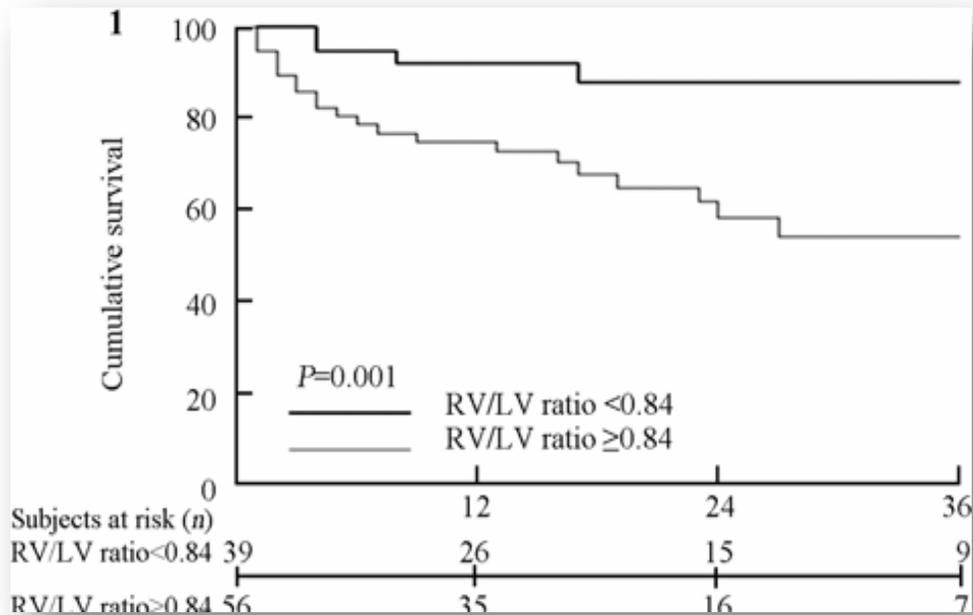


Figura 11. Curva de Kaplan–Meier de sobrevida acumulada con el valor de corte obtenido del índice VD/VI.<sup>(45)</sup>

Después de este estudio se han hecho otros entre los que destaca el de Jone PN *et al*<sup>(46)</sup> en el cual han evaluado niños con hipertensión pulmonar idiopática en comparación con pacientes sanos. (Figura 12) En este estudio se hizo un seguimiento de hasta 5 años aproximadamente y a todos se les midió el índice de excentricidad (VD/VI) encontrándose que este índice fue menor en los controles sanos comparados con los que tenían hipertensión pulmonar. Además, el índice VD/VI correlaciono significativamente con la presión media de la arteria pulmonar y presión sistólica de la arteria pulmonar.

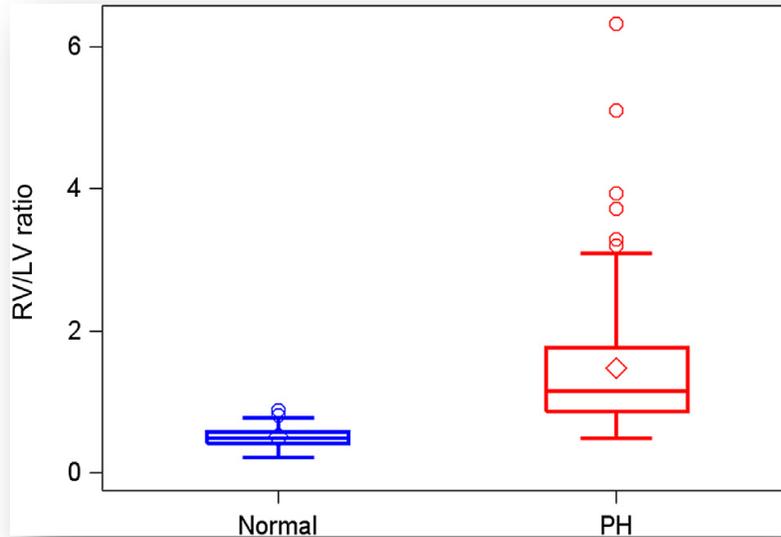


Figura 12. Distribución de diámetro VD/VI en pacientes sanos y I con Hipertensión Pulmonar.<sup>(46)</sup>

Es por esto que el ecocardiograma, es considerada un arma poderosa para el estudio tanto como para la observación temprana de los cambios en el ventrículo derecho en respuesta a la sobrecarga de presión que lleva la enfermedad. La facilidad de tener un ecocardiograma en cualquier centro hospitalario, permite que sea más costo-efectivo en comparación con otros métodos diagnósticos. Sin embargo, se necesitan más estudios y modelos de estudio para desarrollar algoritmos adecuados para disminuir la necesidad de test más invasivos.<sup>(46)</sup>

### **3. Planteamiento del problema**

Los pacientes con Hipertensión Pulmonar (HP) , no tienen buen pronóstico y la calculadora de riesgo REVEAL esta detectando tardíamente a los pacientes para posibles tratamientos .Sin embargo no cuenta con parámetros ecocardiográficos que son una herramienta sencilla y accesible que aporta mejor evaluación en los pacientes con HP y que puede detectar anticipadamente a los pacientes de mayor riesgo.

#### **3.1 Pregunta de investigación**

En pacientes con Hipertensión Pulmonar de los diferentes grupos etiológicos (Aportados por la WHO), ¿será predictivo de sobrevida el índice VD/VI medido por eco cardiografía?

### **4. Objetivo General**

Evaluar el pronóstico en pacientes con Hipertensión Pulmonar con marcadores incluidos en la escala REVEAL y algunos parámetros ecocardiográficos por un periodo mínimo de 2 años

#### **Objetivos Específicos**

En todos los pacientes con Hipertensión Pulmonar de diferente etiología:

- Medir y comparar el índice VD/VI.
- Medir y comparar otros parámetros ecocardiográficos complementarios como TAPSE, AD, presencia de derrame pericárdico.
- Medir y comparar la caminata de 6 min en pacientes con hipertensión pulmonar.
- Medir y comparar cifras de BNP.
- Evaluar la asociación del índice VD/VI con otros indicadores pronósticos.

### **5. Hipótesis**

El pronóstico de los pacientes con Hipertensión Pulmonar de los diferentes grupos etiológicos (Aportados por la WHO) con la escala REVEAL y el índice VD/VI  $\geq 0.9$  identificará a pacientes con peor sobrevida

### **6. Material y métodos:**

#### **6.1 Universo de estudio**

Pacientes con diagnóstico previo de Hipertensión Pulmonar diagnosticados en centro de alta especialidad y posteriormente vistos en Hospital de 2º nivel con o sin tratamiento para la enfermedad.

#### **6.2 Diseño de estudio**

- Por la maniobra del investigador: Observacional.
- Por temporalidad del fenómeno y la fuente de información : Transversal Múltiple
- Por la naturaleza del estudio: Clínico.
- Por el propósito: Pronóstico.

### **6.3 Criterios de selección**

#### 6.3.1 Criterios de inclusión

- Pacientes con previo estudio diagnóstico de HAP en centro de alta especialidad
- Pacientes con diferentes etiologías de hipertensión pulmonar
- Pacientes con diferentes años de evolución de la enfermedad
- Pacientes en programa de seguro popular en tratamiento con Bosentan

#### 6.3.2 Criterios de no inclusión

- Pacientes no referido o no estudiados en centro de alta especialidad
- Pacientes que se encuentren con algún otro medicamento en protocolo de estudio
- Pacientes que no quieran realizarse los estudios

#### 6.3.3 Criterios de Exclusión

- Pacientes que tengan Hipertensión Pulmonar y que no sean enviados a 2º nivel por su riesgo

#### 6.3.4 Criterios de eliminación

- Pacientes que no acudan regularmente a su consulta
- Pacientes que tengan otro tipo de seguridad social

### **6.4 Variables de estudio**

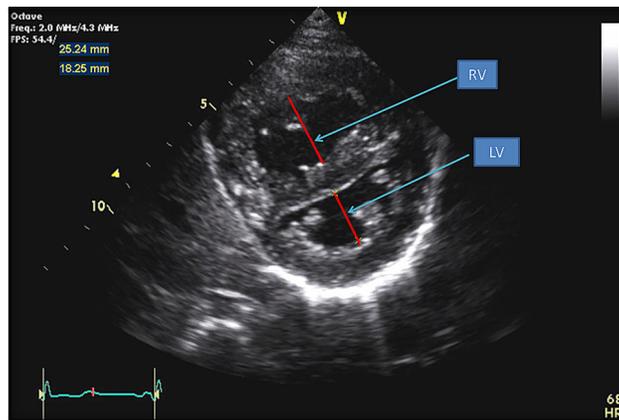
- Variable Dependiente: Índice VD/VI
- Variable Predictiva: Derrame pericárdico
- Variables Independientes: Edad, género, ritmo cardiaco, determinación BNP y caminata de 6 minutos en el grupo 1 y caminata de 6 minutos y ecocardiograma en el grupo 2

#### 6.4.1 Definición de Variables

##### **Variable dependiente Índice VD/VI:**

Definición conceptual: son los diámetros de los ventrículos derecho e izquierdo al final de la diástole que se obtiene mediante eco cardiografía tomada del paciente en posición supina, dibujando una línea perpendicular del eje largo del ventrículo izquierdo al final de la diástole en vista paraesternal o eje subcostal. El radio es la división de ambos VD/VI.

Definición operacional: un índice VD/VI  $\geq 0.84$  se considera de un pronóstico malo.



## Variable de predictiva

### *Derrame pericárdico*

Definición conceptual: Colección líquida formada por un exudado o trasudado localizado entre las dos hojas, visceral y parietal, del pericardio. Frecuente manifestación de múltiples enfermedades cardiacas, como la pericarditis, miocarditis, insuficiencia cardiaca, etc., y extracardiacas, como enfermedades autoinmunes o tumorales o incluso de manera idiopática.

Definición operacional: El derrame pericárdico se caracterizará ecocardiográficamente como un espacio libre de ecos que rodea a la víscera cardíaca. El espacio de ecogenidad puede ser de mayor o menor importancia en relación con la importancia del líquido presente entre las hojas pericárdicas. Para poder observarlo por ecocardiografía se necesita una cantidad aproximada de 100ml.

## Variables independientes

### *Variables demográficas*

#### 1. Edad.

Definición conceptual: Tiempo que ha vivido una persona, animal o planta (Real Academia de la Lengua Española 2011).

Definición operacional: Tiempo en años transcurrido desde la fecha de nacimiento hasta la fecha de la participación en el estudio, de acuerdo con el registro en el expediente clínico y la información que proporcione el paciente.

Parámetros de medición: Cálculo de los años transcurridos desde la fecha de nacimiento que se identifique en el expediente clínico y se corrobore mediante entrevista directa con cada participante y la fecha en que se efectúe la primera evaluación del protocolo de estudio.

Escala de medición: Numérica discreta.

Unidad de medición: Años cumplidos.

## 2. Género.

Definición conceptual: Conjunto de seres que tienen uno o varios caracteres comunes, condición orgánica que distingue al hombre de la mujer. (Real Academia de la Lengua Española 2011)

Definición operacional: la distinción que se efectúa en el número de registro institucional y las características fenotípicas del paciente.

Parámetros de medición: registro específico de que el individuo sea hombre o mujer (siglas F o M).

Escala de Medición: nominal dicotómica.

Unidad de Medición: hombre o mujer.

## 3. Ritmo cardiaco

Definición conceptual: Sucesión de sístoles y diástoles de la musculatura del corazón. En condiciones normales la musculatura se contrae con un ritmo de 70 a 75 contracciones por minuto. El ritmo está controlado por el nodo sinoauricular: se trata de una pequeña formación de tejido especializado que se localiza en la aurícula derecha y que de forma regular y espontánea produce impulsos eléctricos que se transmiten a las dos aurículas y, a través de otras formaciones especializadas. El ritmo normal es el sinusal. Todo lo que no tenga esas características se llama arritmia.

Definición operacional: Ritmo sinusal será definido por la presencia de onda P y toda onda P será seguida por un complejo QRS con Frecuencias de 60 a 80 latidos por minuto.

Fibrilación auricular: se caracteriza por latidos auriculares incoordinados y desorganizados, que producen un ritmo Cardiaco rápido e irregular (es decir, latidos cardiacos irregulares).

Flutter: Trastorno del ritmo cardiaco, poco frecuente, caracterizado por una serie de contracciones que se suceden en forma regular y rápida, sin pausa alguna. Se localiza ordinariamente en las aurículas.

## 4. Brain Natriuretic Peptide (BNP)

**Definición conceptual:** hormona natriurética atrial (BNP), o atriopeptina es un polipéptido con efecto vasodilatador potente secretada por las células del músculo cardiaco. Está estrechamente relacionada con el control homeostático del agua corporal, sodio, potasio y

tejido adiposo. Es liberado por las células musculares de la aurícula cardiaca (miocitos auriculares), como respuesta al aumento de la presión arterial. El ANP actúa con el fin de reducir el agua, el sodio y la grasa del tejido adiposo en el sistema circulatorio, reduciendo la presión arterial.

**Definición Operacional:** Los niveles sanguíneos de BNP y la NT-proBNP son utilizados para la detección y diagnóstico de insuficiencia cardíaca congestiva (IC) y puede ser útil para establecer el pronóstico del curso de la enfermedad; ambos marcadores se encuentran considerablemente elevados en los pacientes con peor pronóstico. Las concentraciones plasmáticas del BNP y la NT-proBNP se encuentran también elevados en pacientes con falla ventricular izquierda sintomática o asintomática. No existe un nivel específico de BNP que establezca con certeza qué pacientes se encuentran o no en falla cardiaca. El BNP refleja adecuadamente la condición actual de la función ventricular. La vida media de la NT-ProBNP es 1 a 2 horas y de 20 minutos en el BNP. El punto de corte del valor del BNP para el cribado de la disfunción ventricular en 76.4 pg/ml, con un área bajo la curva ROC de 0.96, un valor predictivo negativo del 98%, un valor predictivo positivo del 70%, una sensibilidad del 97% y una especificidad del 84%.

#### 5. Caminata de 6min

**Definición conceptual:** Prueba de campo que busca establecer la máxima distancia recorrida por un paciente en un terreno plano, durante un periodo continuo de 6 minutos, a una velocidad establecida por los pacientes.

**Definición operacional:** Corresponde al número total de metros recorridos durante los 6 minutos. Con los resultados se clasifica el rendimiento de los evaluados en 4 categorías:

- Categoría A: recorridos menores de 350 metros; considerado como mal rendimiento.
- Categoría B: recorridos entre 350 y 450 metros; considerado como rendimiento moderado.
- Categoría C: recorridos entre 450 y 650 metros; considerado como buen rendimiento.
- Categoría D: recorridos mayores de 650 metros; considerado como excelente rendimiento.

### 6.5 Tamaño de la muestra

En el tamaño de la muestra se hizo un ejercicio de cálculo de acuerdo a los estudios de supervivencia en otro tipo de enfermedades, ya que la Hipertensión Pulmonar se encuentra con una tasa de incidencia baja en la población general. (2 a 2.4 casos por millón de individuos)

#### Cálculo de Tamaño de Muestral para Análisis de Supervivencia

Cálculo del tamaño muestral necesario para estudiar el efecto de un factor sobre el pronóstico de una enfermedad determinada. Se considera la situación en la que el RR asociado a dicho factor se estima por medio de un modelo de regresión de Cox univariante o ajustando por otros factores no correlacionados (por ejemplo, al comparar el efecto de dos tratamientos en un ensayo clínico aleatorizado)

Riesgo relativo a detectar	0.2
Proporción de expuestos	0.60
Proporción de observaciones Censuradas	0
Nivel de confianza o seguridad	0.95
Poder estadístico	0.8

Tamaño Muestral Mínimo	68.7
------------------------	------

Dra.Sonia Pértega Díaz

Dr. Salvador Pita Fernández

Complejo Hospitalario "Juan Canalejo"

### **6.6 Análisis estadístico**

Los datos fueron presentados en porcentajes, se realizó una prueba con U de Mann Whitney para ver la diferencia entre los grupos de sobrevivientes y no sobrevivientes, considerándose como grupos independientes. Se realizó un análisis de regresión logística para identificar los predictores de muerte y los valores de  $p < 0.05$  fueron considerados estadísticamente significativos con un seguimiento de 5 años, se introdujeron al modelo las variables TAPSE, VD/VI, fibrilación auricular, anillo tricuspídeo y gradiente de IT con análisis de Backward Wald.

## **7. Procedimientos**

### **Consultas**

Pacientes programados y referidos de un hospital de 1er nivel a seguimiento en el programa de seguro popular, los pacientes tienen previamente historia clínica y diagnóstico por cateterismo de Hipertensión Pulmonar. Se toman datos demográficos y se toma electrocardiograma cada 3 meses.

Las primeras 2 consultas se hicieron con una semana de diferencia, las siguientes visitas fueron mensuales hasta los 12 meses de seguimiento y se realizaron en forma consecutiva, año con año, con un seguimiento de 5 años en caso de que no acudiera a su cita se realizaba llamada telefónica para saber las condiciones de los pacientes o los posibles cambios.

Los pacientes del INER tienen diagnóstico de Hipertensión Pulmonar por ecocardiograma solo están programados para caminata de 6 minutos y revisión de ecocardiograma subsiguientes en caso de aumento de síntomas, todos se revisan con la escala REVEAL.

### **Ecocardiograma**

Los estudios Ecocardiográficos se realizaron con una máquina Philips 7500 (Andover, MA, USA), los estudios fueron hechos por un solo operador (realizadora de la tesis) en decúbito lateral izquierdo y las mediciones estándar se hicieron de forma consecutiva; la medición del índice VD/VI se realizó en la toma paraesternal en el eje largo con rotación en el eje longitudinal corto donde se midió el diámetro diastólico final del VD y del VI. La determinación de derrame pericárdico se buscó en el eje largo paraesternal, así como en el eje corto.

Las imágenes doppler se realizaron en cuatro cámaras con medición principal de cuantificación de regurgitación tricuspídea, en la que se midió la velocidad máxima instantánea con Doppler continuo; la medición de la presión pulmonar fue calculada con la fórmula de ecuación de Bernoulli, con estimación de la presión auricular derecha, y también se midieron otros parámetros como anillo tricuspídeo y medición de aurícula derecha.

<b>Seguimiento</b>	<b>Grupo 1 (25 pacientes)</b>	<b>Grupo 2 Iner (25 pacientes)</b>
Consulta 1	Examen general clínico. Electrocardiograma. Programar pruebas de función hepática, ecocardiograma, BNP y caminata 6 min.	Tienen historia clínica. Traen resultado de ecocardiograma solo con Gte mayor 50mmHg. Tienen electrocardiograma Se programa caminata 6 min si tuviera síntomas.
Consulta 2 Al mes siguiente	Realización Ecocardiograma con mediciones incluidas en escala REVEAL y VD/VI y otras.	Se realiza caminata 6 min a los pacientes con mayores síntomas.
Consulta 3 Al mes siguiente	Revisión de estudios de laboratorio. Seguimiento del programa de seguro popular.	Se hace revisión general con revisión de comorbilidades. Se envía a departamento de Nutrición.
Consulta 4 Cada 3 meses Hasta termino de estudio	Se realiza electrocardiograma Revisión de escala REVEAL	Se realiza electrocardiograma y comorbilidades.
Consulta Mes 6 o 12	Se repite ecocardiograma BNP y caminata 6 min	Se realiza ecocardiograma y caminata 6 min solo si aumentaban síntomas
Consultas subsecuentes	Seguimiento con pruebas de función hepática y ecocardiograma	Revisión de expedientes

### **Determinación de BNP y caminata de 6 minutos**

Los pacientes del grupo 1: Se hacen estas determinaciones en el hospital del 1er nivel desde el primer mes de consulta y se repetían en 4 meses después de la primera determinación y los resultados son enviados de forma personal y privada con encargado de medicamento Bosentan.

En el grupo 2: No se realizaron determinaciones de BNP por el costo del estudio, solo se realizó caminata de 6 minutos en una ocasión y se repitió solo en caso de aumento de síntomas. A ellos se revisaron expedientes cuando la investigadora de la tesis no pudo ir presencial a la cita de los pacientes.

## 8. Consideraciones Éticas

De acuerdo con la declaración de Helsinki y a la declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial, este estudio se apeg a los criterios de:

- Código internacional de Ética Médica, donde el Médico “vela solícitamente” y ante todo por la salud del paciente
- El deber del médico es promover y velar por la salud, bienestar y derechos de los pacientes incluso los que participan en la investigación médica. Los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de ese deber
- El propósito principal de la investigación médica en los seres humanos es comprender las causas, evolución y efectos de las enfermedades y mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas. Incluso las mejores intervenciones probadas deben ser evaluadas continuamente a través de la investigación para que sean seguras, eficaces, efectivas, accesibles y de calidad.
- Cumple con las normas éticas que sirven para promover y asegurar el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales.
- Aunque el objetivo de la investigación sea generar conocimientos debe tener primacía los derechos y los intereses de las personas que participan en la investigación.
- Se protege la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de quienes participan en la investigación, por el investigador responsable u otro miembro de la salud.
- Se respetan las normas y estándares ético-legales y jurídicos para la investigación en seres humanos, al igual que los estándares internacionales vigentes y no se permite que cualquier requisito ético, legal o jurídico disminuya o elimine cualquier medida de protección para las personas que participan en la investigación
- La investigación se realizó por un profesional de la salud calificado en el área de investigación.
- El médico que combina la investigación médica con la atención médica debe involucrar a sus pacientes solo en caso que lo acredite, justificando en un valor preventivo diagnóstico o terapéutico, y si el médico tiene buenas razones para creer que la participación en el estudio no afectará de manera adversa la salud, el médico puede no involucrar a los pacientes.

### Anexo 1

## 9. Resultados

Se incluyeron a todos los pacientes referidos de centros especializados (INER, INC e INNZZ) con diagnóstico establecido de hipertensión pulmonar de los diferentes grupos etiológicos, en el periodo de mayo de 2012 a mayo de 2017.

El diagnóstico de Hipertensión Pulmonar se hizo mediante cateterismo derecho y con reporte de PAM de >25mmHg, un ecocardiograma con datos de crecimiento de cavidades derechas y con PSAP.

A todos los pacientes se les efectuó previamente un ecocardiograma transtorácico con un reporte de Presión Sistólica de Arteria Pulmonar por método transtricuspídeo igual o superior a 50mmHg. Se repitió nuevo ecocardiograma al año de seguimiento y de acuerdo a los valores se realizaba cada 6 meses o menos de acuerdo a sintomatología

Se tienen 25 pacientes (grupo 1) con Hipertensión pulmonar de diferente etiología con 5 o más años de diagnóstico en tratamiento principalmente con Bosentán. El otro grupo (grupo 2) es de 25 pacientes con diagnóstico de hipertensión pulmonar por enfermedades respiratorias principalmente, quienes recibían terapias con Sildenafil, a los cuales solo se les da seguimiento en la consulta externa del INER. Las variables de tratamiento se sacaron del modelo por generar confusión y no tener impacto en las mediciones ecocardiográficas.

Se analizó a los pacientes en la consulta externa y el seguimiento cuando no acudían a sus citas fue por vía telefónica. Los pacientes del INER en caso de no estar presentes se revisan expedientes de la consulta programada en esa institución.

El análisis estadístico se hizo usando el programa estadístico SPSS, realizando análisis de Prueba de Fisher, chi cuadrada lineal y regresión logística.

### 9.1 Análisis descriptivo

Se realizó el análisis descriptivo de los 50 pacientes con un seguimiento de 5 años y se pudo observar una mayor frecuencia en el sexo femenino con un 64% en relación 2:1 con los hombres.

En los diagnósticos de los pacientes *sobrevivientes* y *no sobrevivientes*, el que tuvo un mayor porcentaje fue el diagnóstico de enfermedad pulmonar seguida de la forma idiopática, tromboembólica y multifactorial.

La clase WHO de los pacientes *sobrevivientes* se mantuvo entre la II y III, mientras que en el grupo de los *no sobrevivientes* se mantenía en clase III y IV.

Tabla 7. Diferencias entre sobrevivientes y no sobrevivientes.

Variables		Sobreviviente	No sobreviviente	p
		Frecuencia %	Frecuencia %	
Sexo*	Mujer	27- 64.30%	4-50%	0.351
Diagnósticos**	Hombre	15- 35.70%	4-50%	0.0008
	Idiopática	8- 19.0%	2-25%	
	Cardíaca	0 - 0%	1 - 12.5%	
	Pulmonar	24 - 57.1%	2 - 25%	
	Tromboembólica	5 - 11.9%	2 - 25%	
	Multifactorial	5 - 11.9	1 - 12.5%	
Clase WHO**	Sin disnea	0 - 0%	0 - 0%	0.0001
	Disnea Leve	24 - 57.1%	0 - 0%	
	Disnea Moderada	18 - 42.9%	5 - 62.5%	
	Disnea Grave	0 - 0%	3 - 37.5%	
TAPSE>17mm*	No	31 - 73.8%	0 - 0%	0.0001
Relacion VD/VI >1.5 *	Sí	11 - 26.2%	8 - 100%	0.006
	No	33 - 78.6%	2 - 25%	
Aurícula derecha >45mm *	Sí	9 - 21.4%	6 - 75%	0.072
	No	13 - 31%	0 - 0%	
Anillo Tricúspideo- > 25mm *	Sí	29 - 69%	8 - 100%	0.043
Grado de IT **	Sí	10 - 23.8%	1 - 12.5%	0.11
	No	32 - 76.2%	7 - 87.5%	
	Leve	4 - 9.5%	0 - 0%	
Rendimiento caminata 6 min **	Moderado	8 - 19.0%	0 - 0%	0.46
	Severo	30 - 71.4%	8 - 100%	
	Malo	39 - 92.9%	8 - 100%	
Electrocardiograma*	Moderado	2 - 4.8%	0 - 0%	0.026
	Severo	1 - 2.4%	0 - 0%	
	Sinusal	37 - 88.1%	4 - 50%	
Derrame pericárdico*	Fibrilación/flutter	5 - 11.9%	4 - 50%	0.0001
	Sí	7 - 16.7%	8 - 100%	
	No	35 - 83.3%	0 - 0%	

\* Prueba exacta de Fisher

\*\*Prueba Chi cuadrada lineal

Se realizó un análisis de las variables categóricas con prueba de chi cuadrada lineal, encontrando en la clase funcional WHO un mayor deterioro en los pacientes *no sobrevivientes* donde la fuerza de asociación fue estadísticamente significativa con una P de 0.0001.

Otra de las variables categóricas estudiadas con Chi cuadrada lineal fue el grado de insuficiencia tricuspídea, donde se observó que mayor gradiente tricuspídeo se asoció más en los pacientes *no sobrevivientes* con una P 0.11.

Y por último, la caminata de 6 minutos que también se analizó con esta prueba el mal rendimiento tuvo una asociación fuerte en los pacientes *no sobrevivientes* con una P 0.46. Con esto podemos observar que las variables estudiadas en la escala REVEAL como lo es la caminata de 6 min y la clase funcional corresponden con el mal pronóstico de estos pacientes.

Las variables estudiadas con prueba exacta de Fisher como son TAPSE y la relación VD/VI tuvieron una asociación fuerte en los pacientes *no sobrevivientes* con una P >0.05 por lo que la variable considerada actualmente en la escala de REVEAL tienen una misma correlación.

Se estudiaron algunas variables ecocardiográficas añadidas a la principal de nuestro estudio (VD/VI) debido que algunos de los parámetros ecocardiográficos no se consideran constantemente en los pacientes con HAP y, aunque algunos parámetros se reportan con ciertas diferencias en los pacientes con HAP, en la mayoría de los casos se omiten las mediciones de rutina.

La medición del anillo tricúspideo presentó una diferencia de 28mm en los pacientes *sobrevivientes*, comparado con un diámetro de 37mm en los *no sobrevivientes* y, aunque el gradiente tricuspídeo en la mayoría de esta población con HAP se encuentra alterado, se puede observar una marcada diferencia de 74mmHg en los pacientes *sobrevivientes* comparada con 105mmHg en la población *no sobreviviente*. Otro de los parámetros ecocardiográficos importantes medidos fue la presencia de derrame pericárdico, ya que esta condición se encuentra en la escala de REVEAL, lo que permite observar que hay una mayor asociación en los pacientes *no sobrevivientes* analizada con Prueba exacta de Fisher con una P 0.0001. Otra de las diferencias importantes encontradas fue la presencia de cambios en el ritmo cardiaco, en donde se analizó con Prueba exacta de Fisher en la que la alteración a ritmo de flutter o fibrilación auricular se presentó principalmente en los pacientes *no sobrevivientes* con una P 0.026.

Tabla 8. Diferencias entre variables cuantitativas de sobrevivientes y no sobrevivientes

<b>Variables</b>	<b>Sobrevivientes - N=42</b>	<b>No Sobrevivientes N =8</b>	<b>Valor de P</b>
	Mediana-p25- p75	Mediana p25- p75	
Edad	57-48-68	44-33- 47	0.002
Peso (Kg)	67-56-75	67- 53.9- 80.15	0.9
talla	156-150-161	166- 161-169	0.02
Caminata 6 min	240-156-300	245- 205-315	0.67
BNP (pg/dl)	425-186-936	1794- 1231-2185	0.002
TAPSE	21-17-25	14-13- 15	0.0001
Auricula derecha	48-43-57	63-55- 72	0.001
Anillo Tricuspídeo	28-25-30	37-33- 39	0.006
Relacion VD/VI	1.2-1.1-1.4	1.7- 1.44-1.95	0.0001
PSAPpor IT(mmHg)	74-60-90	105- 100-115	0.0001
	-Prueba U de Man	Whitney	

Se decidió utilizar la prueba de U de Mann Whitney para comparar las dos distribuciones entre el grupo de sobrevivientes y no sobrevivientes. Las variables que presentaron mayor diferencia en la distribución se encontró entre concentración de BNP donde el valor de p fue de 0.002.

Dentro de las variables ecocardiográficas que son las consideradas como estándar de oro para diagnóstico de HAP como el TAPSE y en el gradiente tricuspídeo se encontró principalmente una diferencia en la distribución significativa con una p 0.0001 en ambos parámetros y las variables de medición de anillo y diámetro de aurícula derecha tuvieron una P significativa menor a 0.05.

Cabe mencionar que la variable de estudio que fue el VD/VI y se encontró con diferencia en la mediana de 1.2 en los paciente sobrevivientes, comparado con 1.7 en los pacientes no sobrevivientes con una p significativa con un valor de 0.0001 similar a los de TAPSE y gradiente tricuspídeo.

## **9.2 Análisis de Cálculo de Riesgo y Regresión Logística**

Se realizó un análisis multivariado metiendo en el modelo las variables TAPSE, VD/VI, fibrilación auricular, anillo tricuspídeo y gradiente de IT donde se puede observar, como está descrito en la literatura, que hay una cierta relación mayor en el grupo de mujeres pero no se obtuvo una diferencia significativa en este grupo.

Dentro de las variables ecocardiográficas que se estudiaron se puede observar que el TAPSE considerado el estándar de oro presentó un OR de 1.7 pero con un intervalo de confianza entre 1.1 y 2.5, por lo que no se demostró significancia de riesgo. Otros parámetros evaluados como el tamaño de la aurícula y el tamaño del anillo tricuspídeo, aunque el OR se encontró rebasando la unidad los intervalos de confianza, no mostraron asociación de riesgo. Las variables que se encontraron con una fuerte asociación de riesgo con una relación estadísticamente significativa fue la presencia de fibrilación auricular y la relación VD/VI con OR de 7.6 (1.08 - 5.4) para fibrilación auricular y un OR de 11.27 (1.6-7.6 ) para la relación VD/VI, considerando una alta asociación de riesgo para un mal pronóstico en la enfermedad

Cabe mencionar que el seguimiento fue de 5 años debido a que ya no fue posible seguir a los pacientes después de ese tiempo, pero todas las pérdidas que se detectaron de la población fueron secundarias al evento de desenlace que era la muerte.

En las variables que se incluyeron en el modelo de análisis, como la clase funcional y la caminata de los 6 minutos que se encuentran en la escala de REVEAL, a pesar de encontrarlos con un OR menor de 1, el intervalo de confianza no mostró una asociación de riesgo para la enfermedad.

Tabla 9. Cálculo de riesgo para fallecer. Se introdujeron al modelo las variables TAPSE, VD/VI, fibrilación auricular y grado de IT con un análisis Backward Wald.

Variables		Vivos	Muertos	OR-IC - 95%	Ajustado OR
		Frec-%	Frec-%	Bivariado	IC95%
Sexo	Mujer	27 - 63.3%	4 - 50%	1.8 (0.3 - 8.2)	
	Hombre	15 - 35.7%	4 - 50%	1.1 (0.1 - 2.1)	
Clase WHO	Sin disnea	0 - 0%	0 - 0%		
	Disnea Leve	24 57.1%	0 - 0%	0.19 (0.1 - 0.9)	
	Disnea Moderada	18 42.9%	5 - 62.5%		
	Disnea Grave	0 - 0%	3 - 37.5%		
Electrocardiograma	Ritmo sinusal	37 88.1%	4 - 50%		
	Fibrilación/flutter	5 - 11.9%	4 - 50%	7.6 (1.3 - 3.9)	7.6 (1.08 - 5.4)
TAPSE menor 17mm	Sí	11 - 26.2%	8 - 100%	1.7 (1.1 - 2.5)	
Relación Vd/VI>1.5	Sí	9 - 21.4%	6 - 75.09%	<b>11.27 (1.6 - 7.6)</b>	<b>11.27 (1.6 - 7.6)</b>
Aurícula derecha >45mm	Sí	29 - 69%	8 - 100%	1.2 (1 - 1.5)	
Anillos tricuspídeo >25mm	Sí	32 76.2%	7 - 87.5%	2.1 (0.2 - 1.9)	
Grado IT	Leve	4 - 9.5%	0 - 0%		
	Moderado	9 - 19%	0 - 0%	1 (0.7 - 1.4)	
	Severo	30 71.4%	8 - 100%		
Rendimiento caminata 6 min	Mal rendimiento	39 - 92.9%	8 - 100%		
	Moderado rendimiento	2 - 4.8%	0 - 0%	0.9 (0.7 - 2.1)	
	Buen rendimiento	1 - 2.4%	0 - 0%		

## 10. Conclusiones

El presente estudio investigó la relación del VD/VI como predictor pronóstico, en el cual se corroboró que el índice  $>1.5$  correspondió con un pobre pronóstico, principalmente en los pacientes con una evolución de la enfermedad más prolongada.

Este parámetro es importante en la evaluación de los pacientes con HAP, ya que nos indica la presencia de una sobrecarga constante en el VD que provoca una mayor dilatación del VD y conlleva a una falla. Actualmente este índice solo se usa en los pacientes con embolia pulmonar, pero en este estudio se pudo observar que podría utilizarse en las diferentes etiologías de Hipertensión Pulmonar.

Este resultado apoya las hipótesis de varios autores como Ghio et al así como Zeng Wei et al, pero en nuestro estudio se pudieron medir otras variables ecocardiográficas consideradas fuertes predictoras para la evaluación de la sobrevida, como el TAPSE o el anillo tricuspídeo; sin embargo se pudo observar que el análisis estadístico favoreció más a la relación VD/VI.

En conclusión, podemos decir que la relación VD/VI es un buen predictor para medir la mortalidad para los pacientes con Hipertensión Pulmonar de cualquier origen y también se puede considerar como una nueva estrategia para medir, en aquellos pacientes de riesgo para desarrollar Hipertensión Pulmonar.

En este estudio se analizaron todos los factores considerados hasta el momento como estándar de oro para evaluación de los pacientes con HAP, incluso se midieron niveles de BNP que en la mayoría de los pacientes no se les puede dar seguimiento por el alto costo.

El seguimiento fue de 5 años y es un poco más, comparado con algunos artículos, a pesar de poder haber tenido pérdidas de pacientes por otras circunstancias la población se mantuvo sin ese tipo de pérdidas.

### 10.1 Discusión

La detección oportuna de Hipertensión Pulmonar es y seguirá siendo un desafío a pesar de los grandes avances en diagnóstico o técnicas especiales para su detección.

Cabe mencionar que las zonas de bajos recursos es donde se deben implementar diferentes métodos diagnósticos y en donde el reto seguirá siendo enviarlos oportunamente a un tratamiento temprano.

Debido a que es una enfermedad que tiene diferentes orígenes, el mayor desafío es la detección temprana entre los síntomas y los cambios hemodinámicos encontrados, ya que a veces resultan tan discrepantes en algunas situaciones que los pacientes jóvenes son los más afectados pues se llegan a minimizar los síntomas.

El diagnóstico temprano mejorará el pronóstico de los pacientes y, como ya se ha descrito en los estudios de REVEAL el nivel de la clase funcional fue considerado como gran predictor para el pronóstico.<sup>(34)(35)</sup>

En medicina, los centros de referencia para escrutinio de las enfermedades han existido por más de 60 años y han sido un importante componente para el éxito en la medicina moderna; pero a los centros de escrutinio para los pacientes con HP (Hipertensión Pulmonar) muchas veces solo son referidos los pacientes con síntomas graves, excluyendo aquellos en los que la sintomatología es más bien moderada. Por otra parte, las herramientas de escrutinio tienen que ser simples, muy accesible y no invasivas para una buena aceptación de los pacientes.

El ecocardiograma ha demostrado ser una herramienta ampliamente utilizada en los centros de referencia; sin embargo, se han cuestionado ciertos parámetros, principalmente en los pacientes que se mantiene asintomáticos o con síntomas moderados, debido a la utilización del sistema Doppler, con el que el gradiente tricuspídeo resulta un poco difícil de medir por limitaciones acústicas. Además de ser dependiente de la severidad de la enfermedad. Por ello se han implementado otros índices ecocardiográficos, tratando de ayudar no solo a clasificar la severidad de la enfermedad sino también tratar de medir y comprender la circulación corazón-pulmón, principalmente cuando la medición del gradiente transtricuspídeo sea inadecuado.

Se han realizado ya varios modelos predictivos con ecocardiografía y se ha recomendado que cuando se encuentren anomalías en la anatomía del corazón derecho debe ser ya un dato de sospecha de Hipertensión Pulmonar.

Debido a las limitaciones en las herramientas no invasivas para la detección de Hipertensión Pulmonar (HP), el desarrollo y la validación de diferentes técnicas diagnósticas son requeridas, así mismo se necesitan diferentes estudios que ayuden a validar cada una de las técnicas para que sea reproducible y que puedan ayudar a la evaluación temprana de los pacientes.

El índice VD/VI o de excentricidad ha sido utilizado como medida predictiva de pronóstico. Los primeros estudios se ejecutaron en pacientes con HP primaria, y se consideró una buena medición comparada con el TAPSE, que es la medida aceptada para la medición de pronóstico. Es importante mencionar que es altamente reproducible y se basa en la medición de diámetros de las cavidades, por lo que es confiable y se puede realizar en cualquier máquina de ecocardiografía, además no solo puede aportar las medidas de cambio en las dimensiones de las cavidades, sino que puede indicarnos la presencia de HP precapilar.

Actualmente, la ecocardiografía ha evolucionado enormemente y la emergencia de nuevas modalidades ecocardiográficas está ya siendo evaluada en diferentes patologías. Dentro de las nuevas técnicas podemos mencionar el Ecocardiograma tridimensional (3D eco), que parece ofrecer una adecuada medición en las dimensiones en las cavidades derechas, comparada con los métodos 2D; pero desafortunadamente no está al alcance de la mayoría de los pacientes.

Otra de las técnicas utilizadas es el *Speckle Tracking*, en el cual el strain se define entre la distancia entre dos puntos con el punto inicial de alargamiento de la fibra miocárdica y el segundo será la derivada de los puntos de acortamiento y elongación de los puntos, este método permite evaluar el movimiento de la función miocárdica global, por lo que ya se hacen estudios que ayuden a validar este método para la oportuna identificación de la disfunción miocárdica derecha. Este nuevo método parece ser fácilmente reproducible y pueden ser tener seguimiento a través del tratamiento; sin embargo, los datos aún están limitados en la diferencia del software de cada una de las marcas de las máquinas, pero

los estudios que se han realizado han favorecido al uso de *strain* para la evaluación del pronóstico de los pacientes con HP. Cabe mencionar que a pesar de que todo parece favorecer a este método, la disposición de todas las máquinas de ecocardiografía está limitada en la mayoría de los hospitales nacionales.

La estratificación del pronóstico en pacientes con HP es una de las mayores preocupaciones en todo el mundo, ya que se necesita identificar a los pacientes de alto riesgo para poder intensificar tratamientos; sin embargo, la dificultad para identificar parámetros asociados a sobrevida y principalmente la discrepancia en algunos estudios ha hecho que se sigan realizando estudios con pequeñas cohortes que permitan seguir evaluando a los pacientes, principalmente a aquellos que tengan un remodelamiento anormal en el ventrículo derecho, más asociado a un pobre pronóstico.

El estudio de los pacientes con HP debe ser encaminado a diferentes perspectivas entre las que encontramos la evaluación de la estructura y función del Ventrículo Derecho (VD), además del desarrollo de estrategias para el manejo de falla cardíaca refractaria derecha y la investigación de bases moleculares y epigenéticas que estén favoreciendo al desarrollo de la HP.

Algunos cambios hemodinámicos en algunos de los grupos de pacientes se consideran debido principalmente a los riesgos: cambiar el parámetro de diagnóstico de la presión arterial media de  $>25\text{mmHg}$  y considerar los rangos de 21 a  $24\text{mmHg}$  como pacientes de riesgo para mantenerlos en estrecha vigilancia, ya que se consideran en límite para desarrollo de HP.

Lo que se ha visto con más consistencia en todos los estudios es que los pacientes aún se diagnostican en etapas tardías de la enfermedad, lo que representa un futuro desalentador. El incremento en la consciencia para la evaluación de los pacientes permitirá que éstos no tengan más comorbilidades que empeoren el pronóstico.

Los registros de los pacientes con HP tienen ciertas limitaciones para medir consistentemente la sobrevida, principalmente debido a que a veces no existen datos de estadios tempranos de la enfermedad y la mayoría se enfoca en pacientes con un estadio casi tardío de la enfermedad. Los parámetros nuevos que se propongan deben incluir un análisis integral de los pacientes en el que se incluyan mediciones de función renal y hepática y mediciones ecocardiográficas no convencionales.

El score REVEAL es una calculadora desarrollada para su uso en la práctica clínica basada principalmente en el análisis multivariado de Cox que dio ciertas jerarquías para asignar la puntuación a las variables independientes que resultaron favorecedoras de pronóstico y sobrevida y aunque ha sido validada en varios estudios subsecuentes, se puede tener la limitante de que en la cohorte no se incluyeron todos los grupos etiológicos. Así mismo, se han hecho ya ciertas observaciones por la sociedad de trasplante del corazón donde se considera ajustar los parámetros de caminata así como niveles de BNP.

Se considera que para mejorar las cohortes de pacientes se deben realizar más estudios de diagnóstico y tratamiento que permitan hacer cambios en el pronóstico después del tratamiento.

La inclusión de nuevos factores predictivos en modelos de pacientes que ya tengan un cierto tipo de tratamiento darán mucha información acerca del curso natural de la

enfermedad, lo que permitirá implementar mediciones seriales que permitan hacer cambios oportunos en los tratamientos.

A pesar de la evolución de la ecocardiografía, y que ha sido muy importante en estos tiempos, cabe mencionar que aún no se ha validado en ningún registro de pacientes con HP. La modificación de los modelos existentes son cruciales para que puedan ser utilizados tanto para una mejor práctica clínica como en investigación.

Actualmente la calculadora de REVEAL incluye solo el parámetro ecocardiográfico de derrame pericárdico y en la mayoría de los casos esta medición ocurre solo en la etapa tardía de la enfermedad, por lo que se podría considerar que algunas mediciones ecocardiográficas que ya se han validado en pequeñas cohortes, podrían ser propuestas actualmente como una herramienta no solo útil en el diagnóstico, si no que ayude a tener un seguimiento más minucioso de la enfermedad.

La medición de la función ventricular derecha por medio de ecocardiografía, además de ser muy accesible, nos puede dar información invaluable del pronóstico de los pacientes. Es importante implementar ciertas rutinas en el escrutinio de los pacientes con HP y no solo incluir en las mediciones el gradiente tricuspídeo o el TAPSE de forma aislada ya que, como se ha visto, si se analizan de forma aislada, las inconsistencias para envío oportuno de cambio de estrategias para este tipo de pacientes es casi nula.

Obtener más información no solo anatómica sino también de la función ventricular derecha nos hará evaluar y comprender mejor a las enfermedades que afectan este lado del corazón. Numerosos estudios han demostrado el significado pronóstico de la evaluación de la función ventricular derecha.

El ecocardiograma es una herramienta accesible y barata; además, ha probado evaluar cualitativamente al ventrículo derecho en forma constante. Se necesitan más evaluaciones cuantitativas que permitan ofrecer una mejor evolución de los pacientes no solo de forma estructural sino ofreciendo ayuda en la comprensión de la evolución de la enfermedad así como de su evaluación no solo en el diagnóstico si no también en su pronóstico, para decidir tratamientos.

La evolución de la tecnología para las nuevas técnicas ecocardiográficas, como el eco 3D, el *strain rate* y el índice de excentricidad debe lograr que la evaluación del ventrículo derecho sea más precisa y accesible en la mayoría de los centros, no solo de escrutinio sino también en los centros de seguimiento. Algunos pueden perder el envío oportuno por falta de estos recursos, y dichos avances deben permitir que entendamos mejor la enfermedad con todos sus cambios patológicos que permitan evitar la falla cardiaca derecha, irreversible en la mayoría de los casos.

Debido a las limitaciones en los estudios no invasivos para la detección de HP, que conllevan a la evolución de un mal pronóstico, se necesita la validación de las diferentes técnicas que permitan la evaluación rigurosa así como que su reproducibilidad sea constante, pues su validación es requerida antes de ponerse en la práctica clínica; además, se debe considerar que la herramienta diagnóstica esté siempre disponible, principalmente sin prohibiciones económicas

En este estudio pudimos ver que el índice de excentricidad fue evaluado de forma constante y que el seguimiento en su medición en los pacientes ya diagnosticados con HP fue determinante para su pronóstico.

## **11. Limitaciones del estudio**

La cohorte de paciente es chica debido a que solo fueron los pacientes referidos de un centro de alta especialidad para seguimiento y el centro hospitalario donde se realizó el estudio es de 2º nivel.

El seguimiento solo se pudo hacer por 5 años debido a que los pacientes se manejaron mediante el programa de seguro popular, por lo que una vez concluido su periodo de seguridad en ese hospital, se refirieron a otros centros de atención.

## **12. Propósito**

Uno de los retos en la Hipertensión Pulmonar es la estratificación de riesgo, las guías en el diagnóstico y tratamiento están avocadas principalmente en eso y las variables que se proponen para valorar pronóstico son insuficientes para detectar la enfermedad en etapas tempranas. Actualmente, los pacientes son categorizados con la caminata de 6 minutos, determinación de BNP, área auricular derecha y derrame pericárdico definidos en las guías de 2015.<sup>(9)</sup>

En centros de alta especialidad de otros países también ocurren ciertas limitantes para determinar el pronóstico de los pacientes, así mismo se encuentran limitantes para el inicio de terapéuticas en etapas tempranas. Es importante pensar en el futuro de estos pacientes y que cuando se detecten se inicie un análisis sistemático para seguimiento de los pacientes, considerando sus posibles limitaciones en cada uno de los países. Un mejor entendimiento en la valoración del riesgo en el seguimiento de estos pacientes llevará a una mejor predicción en el seguimiento de la enfermedad.

En hospitales latinoamericanos debemos hacer una nueva reevaluación de cómo estamos tratando y pronosticando a este tipo de población, ya que debido a los escasos recursos se omiten seguimiento y referencias oportunas. Las nuevas técnicas de imagen ofrecen un mejor estudio del ventrículo derecho, sin embargo no están al alcance de todos los pacientes, incluyendo a aquellos que lleguen a centros especializados de primer nivel.

Los parámetros ecocardiográficos propuestos en el REVEAL parecen ser insuficientes y debemos encontrar nuevas herramientas que detecten de forma temprana a la enfermedad, el derrame pericárdico en la mayoría de los casos se presenta de forma muy tardía de la enfermedad y desafortunadamente el tratamiento también se va retrasando para evitar el progreso.

Los estudios de REVEAL y French Registry detectaron, en sus variables de pronóstico a la caminata de 6 minutos, deterioro de la clase funcional WHO y cambios hemodinámicos como factores de riesgo; como factor pronóstico, lo que traducen principalmente a un deterioro en la función ventricular derecha, lo que nos lleva a pensar que quizá actualmente los tratamientos convencionales solo nos llevan a ver y esperar cómo los

pacientes se deterioran sin llevarlos a tratamientos más agresivos que mejoren su sintomatología.

Una intervención tardía en la enfermedad nos está llevando a una alta mortalidad y a un deterioro progresivo, sin tener acciones determinantes para cambio al trascurso natural de la enfermedad. Es por esto que una herramienta de escrutinio tiene que ser simple, extremadamente disponible, no invasiva y aceptable para todos los pacientes y como muchas herramientas de escrutinio deben ser estudiadas en su reproducibilidad y su exactitud contra las consideradas pruebas de oro para este tipo de enfermedad; por lo que los estudios de escrutinio deben estar dirigidos a principalmente a la población de alto riesgo para Hipertensión Pulmonar para que tengan un mayor impacto científico.

Debido a las limitaciones de herramientas no invasivas usadas para detección y seguimiento de pacientes con Hipertensión Pulmonar el desarrollo y validación de nuevas técnicas diagnósticas y pronósticas son requeridas y la evaluación en pequeñas cohortes de la reproducibilidad y certeza de algunas de las herramientas ya utilizadas deben seguir evaluándose para darles mayor fuerza científica. Así mismo, el costo de estas herramientas debe ser accesible, sin prohibiciones económicas para toda la población de estudio.

Nuestro estudio tuvo el propósito de evaluar a pacientes con riesgo alto y moderado en la evolución de la Hipertensión Pulmonar, la herramienta propuesta como marcador pronóstico VD/VI tuvo una alta asociación de riesgo para la enfermedad y aunque solo algunos estudios han tratado de implementarla en cohortes de pacientes con Hipertensión Pulmonar primaria, en nuestro estudio se evaluó con diferentes etiologías llegando a tener el mismo impacto para la evaluación de riesgo.

Actualmente, necesitamos cubrir más aspectos de evaluación del ventrículo derecho y las escalas actualmente utilizadas (REVEAL) podrían implementar nuevos parámetros que ayuden a clasificar de forma más oportuna la evolución de la enfermedad. Nuestro estudio puede proponer a esta nueva medición VD/VI como una herramienta útil en la evaluación periódica de los pacientes e incluso proponerla para ser evaluada para colocarla en una nueva escala.

Aún falta mucho para poder implementar esta nueva herramienta, pero consideramos que los países de bajos recursos debemos enfocarnos en dar mayor importancia a estas enfermedades que parecen olvidadas por la mayoría de los centros hospitalarios y aunque su tasa de incidencia es baja, no sabemos si en realidad estamos sub diagnosticándolas y no tenemos números reales. Debemos seguir evaluando así a todos los pacientes y considerar que una buena evaluación y un tratamiento oportuno puede cambiar la historia natural de la enfermedad.

Consideramos al índice VD/VI una herramienta fuerte para seguir utilizándola y proponerla en la población que tenga ya establecida la enfermedad tanto para su evaluación inicial y de seguimiento y seguir difundiendo su practicidad en centros de formación de nuevos cardiólogos que serán los que continuarán valorándolos quizá en centros no de alta especialidad.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1) Mandras SA, Gilkin RJ Jr, Pruett JA, Raspa S. Pulmonary arterial hypertension: progress and challenges in the modern treatment era. *Am J, Mang Care* 2014;20(9suppl):s191-1199
- 2) Rich S, Dantzker DR, Ayres SM *et al.* Primary pulmonary hypertension. A nacional prospective study. *Ann Intern Med* 1987;107:216-223
- 3) D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, *et al.* Survival in patients with pulmonary hypertension. Results from nacional prospective registry. *Ann Intern Med* 1991;115:343-349
- 4) Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, *et al.* Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation* 2010;122:164-72
- 5) Shwaiger JP, Khannan D, Gerry Coghlan J. Screening patients with scleroderma for pulmonary hypertension and implications for other at-risk populations. *Eur Respir Rev* 2013;22:515-525
- 6) Magoon MD, Miller DP. REVEAL a contemporary US pulmonary arterial hypertension registry. *Eur Respir Rev.* 2012;21: 8-18
- 7) Haachulla E, Gressin V, *et al.* Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nation wide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum.* 2005;52:3792-3800
- 8) Humbert M, Gerry Coghlan J, Khanna D. Early detection and management of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev.*2012;21:306-312
- 9) Galié N, Humbert M *et al.* 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) endorse by: Association for European Paediatric and congenital Cardiology (AEPC) International Society for Heart and Lung Trasplation (ISHLT) 2015 *Eur Heart J* (August)
- 10) Sang –Eun L, Hae Young E, Ji Hyun Im *et al.* Screening of mechanical Complications of dilated Pulmonary Artery Related to the risk for sudden Cardiac Death in patients with Pulmonary Hipertension by transtoracic Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2016;29:251-6
- 11) Goda A, Ryo K, Delgado-Montero A, *et al.* The prognostic Utility of a Simplified Biventricular Echocardiographic Index of Cardiac Remodelling in Patiens with Pulmonary Hipertension. *J Am Soc Echocardiogr* 2016 ; 29:554-60
- 12) Edmund M, Lau T, Humbert M, Celermajer D. Early detection of pulmonary arterial hypertension. *Nat Rev Cardiol* 2015;12:143-155

- 13) Wright JL, Levy RD, Churg A. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease: current theories of pathogenesis and their implications for treatment. *Thorax* 2005;60:605-609
- 14) Trabut G, Dauriat G, Stem JB, Logeart D Levy A, Marrash-Chala R *et al.* Pulmonary hemodynamics in advance CPOD candidates for lung volumen reduction surgery or lung trasplantation. *Chest* 2005;127:1531-6
- 15) Han MK, Mc Lauguin V, Criner GJ, Martinez FJ. Pulmonar disease and the Heart. *Circulation* 2007;116:2992-3005
- 16) Ranzoni EA, Walsh DA, Salmon Well AU, Sestini P, Black CM Du Bois RM. Interticial vasculatory in fibrosing alveolitis. *Am J Resp Crit Care Med* 2003;167:438-443
- 17) Judd BG, Liu S, Satela MJ. Cardiovascular abnormalities in sleep disordered breathing. *Semin Respir Crit Care Med* 2003;24:315-322
- 18) Fang JC, DeMarco T, Givertz MM, Borlaug BA, Lewis GD, Rame JE, Gomberg-Maitland M, Murali S, Frantz RP, McGlothlin D, Horn EM, Benza RL. World Health Organization Pulmonary Hypertension Group 2: pulmonary hypertension due to left heart disease in the adult —a summary statement fromthe Pulmonary Hypertension Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2012;31:913-933
- 19) Sitbon O, Lascoux-Combe C, Delfraissy JF, Yeni PG, Raffi F, De Zuttere D, Gressin V, Clerson P, Sereni D, Simonneau G. Prevalence of HIV-related pulmonary arterial hypertension in the current antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:108-113
- 20) Guerin L, Couturaud F, Parent F, Revel MP, Gillaizeau F, Planquette B, Pontal D, Guegan M, Simonneau G, Meyer G, Sanchez O. Prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. Prevalence of CTEPH after pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2014;112:598-605
- 21) Hoepfer MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M, Langleben D, Manes A, Satoh T, Torres F, Wilkins MR, Badesch DB. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Dec 24;62(25 Suppl):D42-50. doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.032.
- 22) Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, Gibbs S, Lebrec D, Speich R, Beghetti M. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43 (Suppl 1):S5–S12
- 23) Voekel Norbert F, Gomez Arroyo J, Abbate A. *et al.* Pathobiology of pulmonary Hypertension and Righth Ventricular Failure. *Eur Respir J* 2012;40:1555-1565
- 24) Van Wolferen SA, Marcus JT, Boonstra A, *et al.* Prognostic value of right ventricular mass, volume, and function in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2007;28:1250-1257

- 25) Forfa PR, Fisher MR, Mathai SC *et al.* Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:1034-1041
- 26) Mauritz GJ, Kind T, Marcus JT *et al.* Progressive changes in the right ventricular geometric, shortening and long term survival in pulmonary arterial Hypertension. *Chest* 2012;141:935-943
- 27) Provencher S, Herve P, Sitbon O, Humbert M, Simonneau G, Chemla D. Changes in exercise haemodynamics during treatment in pulmonary arterial hypertension. *Eur Resp J* 2008;32:393-98
- 28) Vonk-Noordegraaf A, Haddad F, Kelly M *et al.* Right Heart Adaptation to Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:D22-33
- 29) Sanz J, Conroy J, Narula J. Imaging of the right ventricle. *Cardiol Clin* 2012;30:189-203
- 30) Rudski LG, Lai WW, Afilalo J *et al.* Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from American Society of Echocardiography endorse by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:685-713
- 31) Guihare J, Haddad F Boulate D *et al.* Non invasive indices of right ventricular function asre markers of ventricular –arterial couplimg rather than ventricular contractility: insights from a porcine modelo f chronic pressure overload. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013;14:1140-9
- 32) Benza LR, Gomberg-Maitland M, Frost EA, Frantz PR *et al.* Development of prognostic Tools in pulmonary arterial hypertension: Lessons from modern day registries. *Thromb Haemost* 2012;108:1049-1060
- 33) Benza RL, Gomberg-Maitland *et al.* The REVEAL Registry Risk Score Calculator in patients Newly Diagnosed with Pulmonary Hypertension. *Chest* 2012;141(2):354-62
- 34) Humbert M, Sitbon O, Yaici A, Montani D, O’Callaghan DS, Jas X *et al.* Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Resir J* 2010;36:549-55
- 35) Mc Goon M, Benza RL, Escribano SP, *et al.* Pulmonary Hypertension. Epidemiology and resgitries. *J Am Col Cardiol* 2013;62: D51-59
- 36) GB Bleeker, P Steenddijik, ER Holman *et al.* Assenssing right ventricular function: The role of ecocardiography and complementary Technologies. *Heart* 2006;92 (supl i):i19-i26
- 37) Boosone E, Dándrea A, D’Alto *et al.* Echocardiography in Pulmonary Arterial Hypertension: From diagnosis to prognosis. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;26:1-14
- 38) Lawrence G, Rudski, Chair, Wyman W *et al.* Guidelenes for echoocardiographic assesment of the right heart in adults: A report from de American Society of echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:685-713

- 39) Kaul S, Tei C, Hopkins JM *et al.* Assessment of right ventricular function using two-dimensional echocardiography. *Am Heart J* 1984;107:526-31
- 40) Ghio S, Recusani F, Klersy C *et al.* Prognostic usefulness of the tricúspide annular systolic excursion in patients with congestive heart failure secondary to idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2000;85:837-42
- 41) Pristera N, Mussarra Ray, *et al.* The role of echocardiography in the Evaluation of pulmonary Arterial Hyperptension. *Echocardiography* 2016;33: 105-116
- 42) Yock PG, Popp RL. Non invasive estimation of righth ventricular systolic pressure by doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation* 1984;70:657-662
- 43) Karas MG, Kizer JR. Echocardiographic assesment of the righth ventricule and associated hemodinamics. *Prog Cardiovasc Dis* 2012;55:144-160
- 44) Forfia PR, Vachery JL. Echocardiography in pulmonary arterial Hypertension. *Am J Cardiol* 2012 ;110: 165-245
- 45) Zeng - Wei-jie, Sun Yun Jan, Xiong Chang ming *et al.* Prognostic value of echocardiographic righth/Left ventricular end-diastolic diameter ratio in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Chin Med J* 2011;124(11):1672-1677
- 46) Jone PN, Hinzman J, Wagner BD *et al.* Right Ventricular to Left ventricular Diameter Ratio at the end systole in evaluating outcomes in children with Pulmonary Hypertension. *J Am Soc Echocardiogr* 2014;27:172-8

## 13 Anexos

### Hoja de Consentimiento Informado

#### Título de la investigación

Evaluación Ecocardiográfica como factor pronostico en pacientes con Hipertensión Pulmonar.

**Objetivo de la Investigación:** Es conocer por medio del ecocardiograma la evolución de los pacientes con Hipertensión Pulmonar y conocer un nuevo parámetro que ayude a los pacientes a detectarse a tiempo.

**Como se seleccionaran:** Están incluidos los pacientes en el programa de seguro popular y que sean referidos a seguimiento del Instituto Nacional de Cardiología.

**Tiempo requerido:** Se espera un seguimiento de por lo menos 2 años o lo que dure el programa de seguro popular.

**Riesgos y beneficios:** El estudio no conlleva ningún riesgo y puede tener el beneficio a futuro de detectar tempranamente complicaciones en pacientes con Hipertensión Pulmonar.

**Confidencialidad:** El proceso será estrictamente confidencial, sus nombre no aparecerá en las publicaciones y solo se compartirán datos de estadísticos del estudio realizado.

**Participación voluntaria:** La participación es estrictamente voluntaria y se lleva bajo las consultas programadas en su seguimiento de la enfermedad

**Derecho a retirarse del estudio:** El participante tendrá derecho a retirarse de la investigación en cualquier momento. No habrá ninguna sanción o represalia.

Responsable de la investigación

Dra. Lilia Aguilera Ríos

Departamento Cardiología

Hospital General "Enrique Cabrera", Prol. 5 mayo Ex Hacienda de Tarango. Cp. 01620 Cd. México.

### AUTORIZACIÓN

He leído los puntos descritos arriba y el investigador me ha explicado el estudio y ha contestado mis preguntas. Doy mi consentimiento para participar en el estudio sobre mi enfermedad de Hipertensión Pulmonar

---

Nombre completo y firma – Fecha: