



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**VALIDACIÓN DE LOS SISTEMAS DE ESTRATIFICACIÓN DE  
RIESGO Y PRONÓSTICO DE PACIENTES CON HIPERTENSIÓN  
ARTERIAL PULMONAR DEL INSTITUTO NACIONAL DE  
CARDIOLOGÍA IGNACIO CHÁVEZ**

**TESIS DE POSGRADO**

Que para obtener el título de:  
**ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA**

Presenta:

**Dr. Mario Alejandro Díaz Pastrana**

Tutor de Tesis:

**Dra. Nayeli Zayas Hernández**

Director de Enseñanza

**Dr. Carlos Rafael Sierra Fernández**

Ciudad de México, 13 de Octubre del 2021



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**


**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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


Validación de los sistemas de estratificación de riesgo y pronóstico de pacientes con hipertensión arterial pulmonar del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”

## AUTORIZACIONES

VALIDACIÓN DE LOS SISTEMAS DE ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO Y  
PRONÓSTICO DE PACIENTES CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR DEL  
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA "IGNACIO CHÁVEZ"


---

DR. CARLOS RAFAEL SIERRA FERNÁNDEZ  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN  
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA



---

TUTOR DE TESIS  
DRA. NAYELI ZAYAS HERNÁNDEZ  
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE CARDIONEUMOLOGÍA DEL INSTITUTO  
NACIONAL DE CARDIOLOGÍA



---

DR. MARIO ALEJANDRO DÍAZ PASTRANA  
MÉDICO RESIDENTE DE TERCER AÑO DE CARDIOLOGÍA DEL INSTITUTO  
NACIONAL DE CARDIOLOGIA.

## ÍNDICE

---

<b>Glosario</b>	<b>5</b>
<b>Relación de tablas y gráficas</b>	<b>6</b>
<b>1. Introducción</b>	<b>7</b>
<b>2. Marco teórico</b>	<b>8</b>
<b>3. Planteamiento del problema</b>	<b>15</b>
<b>4. Justificación</b>	<b>16</b>
<b>5. Hipótesis</b>	<b>17</b>
<b>6. Objetivos</b>	
6.1 Objetivo general	18
6.2 Objetivos específicos	18
<b>7. Metodología de la investigación</b>	
7.1 Diseño y tipo de estudio	19
7.2 Población de estudio	19
7.3 Universo de trabajo	19
7.4 Tiempo de ejecución	19
7.5 Definición del grupo intervenido	19
7.6 Criterios de selección	19
7.6.1 Criterios de inclusión	19
7.6.2 Criterios de exclusión	19
7.6.3 Criterios de eliminación	20
7.7 Tipo de muestreo	20
7.8 Cálculo del tamaño de la muestra	20
7.9 Descripción operacional de las variables	20
7.10 Técnicas y procedimientos empleados	24
7.11 Procesamiento y análisis estadístico	24
<b>8. Aspectos éticos</b>	<b>26</b>
<b>9. Resultados</b>	<b>27</b>
<b>10. Discusión</b>	<b>36</b>
<b>11. Conclusiones</b>	<b>38</b>
<b>12. Limitaciones</b>	<b>39</b>
<b>13. Bibliografía</b>	<b>40</b>

---

## GLOSARIO

---

**AD:** aurícula derecha

**BNP:** péptido natriurético cerebral

**CCD:** cateterismo cardiaco derecho

**CF:** clase funcional

**COMPERA:** registro comparativo y prospectivo de terapias recientemente iniciadas para la hipertensión arterial pulmonar

**DLco:** capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono

**ESC/ERS:** Sociedad Europea de Cardiología / Sociedad Respiratoria Europea

**FC:** frecuencia cardiaca

**FPHN:** red francesa de hipertensión arterial pulmonar

**HAP:** hipertensión arterial pulmonar

**IC:** índice cardiaco

**Lpm:** latidos por minuto

**NIH:** instituto nacional de salud

**NT-proBNP:** N-terminal prohormona del péptido natriurético cerebral

**OMS:** organización mundial de la salud

**PADm:** presión auricular derecha media

**PAPM:** presión arterial pulmonar media

**PAS:** presión arterial sistólica

**Pts:** puntos

**REVEAL:** registro de los Estados Unidos para evaluar el manejo temprano y a largo plazo de la enfermedad por hipertensión arterial pulmonar

**RVP:** resistencias vasculares pulmonares

**SER:** sistema(s) de estratificación de riesgo

**SPAHR:** registro sueco de hipertensión arterial pulmonar

**SvO<sub>2</sub>:** saturación de oxígeno en sangre venosa mixta

**TFGe:** tasa de filtrado glomerular estimada

**UW:** unidades Wood

**VD:** ventrículo derecho

**VE/VCO<sub>2</sub>:** cociente entre ventilación por minuto y producción de CO<sub>2</sub>

**VO<sub>2</sub>:** consumo de oxígeno

## RELACIÓN DE TABLAS Y GRÁFICAS

---

### Tablas

<b>Tabla 1.</b> Calculadora de puntuación de riesgo de HAP del registro REVEAL.	<b>8</b>
<b>Tabla 2.</b> Calculadora de puntuación de riesgo REVEAL 2.0.	<b>9</b>
<b>Tabla 3.</b> Calculadora de puntuación de riesgo REVEAL Lite 2.	<b>10</b>
<b>Tabla 4.</b> Estratificación de riesgo en HAP propuesta por la ESC/ERS.	<b>10</b>
<b>Tabla 5.</b> Variables del SPAHR adaptadas del instrumento de evaluación de riesgo de la ESC/ERS de HAP.	<b>11</b>
<b>Tabla 6.</b> Variables del registro COMPERA usadas para la estratificación de riesgo de HAP.	<b>12</b>
<b>Tabla 7.</b> Características demográficas basales de pacientes mayores de 15 años con HAP confirmado por cateterismo cardiaco derecho.	<b>27</b>
<b>Tabla 8.</b> Morbimortalidad de los pacientes desde el diagnóstico de HAP.	
<b>Tabla 9.</b> Características clínicas, bioquímicas, radiográficas y hemodinámicas basales de pacientes con HAP de acuerdo con el desenlace.	<b>28</b> <b>29</b>
<b>Tabla 10.</b> Cambios de las puntuaciones de 3 sistemas de estratificación de riesgo de pacientes con HAP.	<b>31</b>
<b>Tabla 11.</b> Cambios de las variables que conforman los sistemas de estratificación de riesgo de pacientes con HAP.	<b>31</b>
<b>Tabla 12.</b> Hazard Ratios e índices de concordancia para estimación de mortalidad a 1 año de pacientes con HAP.	<b>32</b>

### Gráficos

<b>Gráfico 1.</b> Prueba de caminata de 6 minutos en pacientes muertos y vivos con HAP.	<b>29</b>
<b>Gráfico 2.</b> Evolución del sistema ESC/ERS 2015 para HAP.	
<b>Gráfico 3.</b> Evolución del sistema REVEAL.	<b>30</b>
<b>Gráfico 4.</b> Evolución del sistema REVEAL 2.0.	<b>30</b>
<b>Gráfico 5.</b> Evolución del sistema REVEAL Lite 2.	<b>30</b>
<b>Gráfico 6.</b> Curva de supervivencia global de Kaplan-Meier.	<b>30</b>
<b>Gráfico 7.</b> Curva de supervivencia de Kaplan-Meier por el sistema ESC/ERS 2015 para HAP.	<b>32</b> <b>33</b>
<b>Gráfico 8.</b> Curva de supervivencia de Kaplan-Meier por el sistema REVEAL para HAP.	<b>33</b>
<b>Gráfico 9.</b> Curva de supervivencia de Kaplan-Meier por el sistema REVEAL 2.0 para HAP.	<b>34</b>
<b>Gráfico 10.</b> Curva de supervivencia de Kaplan-Meier por el sistema REVEAL Lite 2 para HAP.	<b>34</b>

## 1. INTRODUCCIÓN

---

La hipertensión pulmonar es una enfermedad rara y rápidamente progresiva, caracterizada por el aumento de las resistencias vasculares pulmonares (RVP) que conduce a una insuficiencia cardíaca derecha y a la muerte en ausencia de tratamiento específico. Puede presentarse de manera esporádica o en un contexto familiar (idiopática o hereditaria), complicar la evolución de ciertas enfermedades (como una colagenopatía o cardiopatía congénita) o estar inducida por medicamentos o tóxicos. La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica a los pacientes con esta patología en 5 grupos.<sup>1</sup> El término hipertensión arterial pulmonar (HAP) se usa generalmente para describir al grupo uno.

La prevalencia de esta entidad, según los registros mundiales existentes, va desde 5 a 52 casos por millón de habitantes<sup>2</sup>; y probablemente se subestime a causa de la baja especificidad de los signos clínicos, dominados por la disnea de esfuerzo, lo que hace que su diagnóstico sea desafiante porque usualmente se sospecha primero en otras patologías más frecuentes. En México hay poca información, pero se estima que existen más de 3 mil pacientes afectados, siendo el 80% mujeres con edades que oscilan entre los 20 a 40 años. Ya se encuentra en marcha el Registro Mexicano de Hipertensión Pulmonar desde el 2015, cuyo diseño prospectivo y multicéntrico nos permitirá dilucidar dudas acerca del comportamiento de esta enfermedad en nuestro país.<sup>11</sup> La HAP genera gastos catastróficos en los pacientes, sus familias y el sistema de salud de los países.

El ecocardiograma doppler permite la detección de la HAP; sin embargo, el diagnóstico formal requiere un cateterismo cardíaco derecho (CCD) para medir las presiones. La presión arterial pulmonar media (PAPM) en individuos sanos oscila en  $14 \pm 3.3$  mmHg. En el Sexto Simposio Mundial de HAP celebrado en Niza en el 2018, se estableció una nueva definición hemodinámica de HAP con la suma de los siguientes criterios: PAPM  $\geq 20$  mmHg, una presión capilar pulmonar  $\leq 15$  mmHg y una RVP  $\geq 3$  unidades Wood (UW).<sup>3</sup>

Una vez realizado el diagnóstico, la evaluación del pronóstico es, en la actualidad, parte fundamental de la atención integral de los pacientes con HAP. Existen algunos sistemas de estratificación de riesgo (SER) que nos permitirá categorizarlos, facilitando las decisiones del tratamiento inicial y el seguimiento de la respuesta a éste en los pacientes; por lo que su aplicación resulta en un proceso dinámico que proporciona información más útil que usarlo en un solo momento. Sin embargo, ninguno de estos modelos evaluadores de riesgo se ha validado en población mexicana hasta el momento.

La desregulación de los mediadores vasoactivos es la piedra angular en la fisiopatología de la enfermedad y es la base de los cambios histológicos a nivel de las arterias pulmonares distales, lo que condiciona su carácter incapacitante y fatal. Actualmente, los tratamientos aprobados están dirigidos a tres vías de la función endotelial: la vía de la prostaciclina y del óxido nítrico, las cuales se encuentran subexpresadas; y la vía de la endotelina, la cual se encuentra sobreexpresada en este grupo de pacientes.<sup>4</sup> El uso de estos fármacos dirigidos (vasodilatadores pulmonares específicos), las recomendaciones de soporte no farmacológicas, los mejores estudios diagnósticos realizados oportunamente y las guías terapéuticas actualizadas y aplicadas a la práctica clínica han mejorado el pronóstico de esta enfermedad huérfana.



## 2. MARCO TEÓRICO

El tratamiento orientado por metas u objetivos en HAP es un concepto ya conocido desde hace algunos años y que ha evolucionado a uno actual basado en el riesgo de muerte estimado a un año. Varios grupos han propuesto SER de los pacientes con HAP, sin embargo, tienen limitaciones y no se utilizan de forma rutinaria o sistemática. Estos incluyen el registro de los Estados Unidos para evaluar el manejo temprano y a largo plazo de la enfermedad por HAP (REVEAL)<sup>5, 6</sup>, el grupo de directrices de la Sociedad Europea de Cardiología / Sociedad Respiratoria Europea (ESC/ERS)<sup>3</sup>, el registro sueco de HAP (SPAHR)<sup>8</sup>, el registro comparativo y prospectivo de terapias recientemente iniciadas para la HAP (COMPERA)<sup>9</sup>, la red francesa de HAP (FPHN)<sup>10, 13</sup> y la ecuación de riesgo del registro de HAP primaria del Instituto Nacional de Salud (NIH).<sup>19</sup> La mayoría de estos sistemas predicen la supervivencia e implican un enfoque multidimensional con parámetros clínicos, bioquímicos (como el péptido natriurético cerebral -BNP-), funcionales (como la capacidad de ejercicio o la clase funcional -CF- de la OMS) y hemodinámicos (de ecocardiografía y de CCD) que tienen significancia pronóstica.

En primer lugar, el estudio **REVEAL** derivado de una cohorte de 2716 pacientes (47% con HAP idiopática) utilizó 12 variables modificables y no modificables medidas basalmente y al año. La puntuación de riesgo es la suma de los puntos derivados de variables clínicas (subgrupo de HAP de grupo 1), demográficas y comorbilidades, CF, signos vitales, caminata de 6 minutos, nivel de BNP, ecocardiografía, pruebas de función pulmonar y CCD.

<b>Tabla 1. Calculadora de puntuación de riesgo de HAP del registro REVEAL</b>			
<b>Subgrupo de HAP grupo 1 de la OMS</b>	Colagenopatía	Portopulmonar	Familiar
	+ 1	+ 2	+ 2
<b>Demografía y comorbilidades</b>	Insuficiencia renal	Hombre > 60 años	
	+ 1	+ 2	
<b>Clase funcional NYHA (OMS)</b>	I	III	IV
	- 2	+ 1	+ 2
<b>Signos vitales</b>	PAS < 110 mmHg		FC > 92 lpm
	+ 1		+ 1
<b>Prueba de marcha de 6 minutos</b>	≥ 440 m		< 165 m
	- 1		+ 1
<b>BNP</b>	< 50 pg/mL		> 180 pg/mL
	- 1		+ 1
<b>Ecocardiograma</b>	Derrame pericárdico		
	+ 1		
<b>Prueba de función pulmonar</b>	DLco ≥ 80%		DLco ≤ 32%
	- 1		+ 1
<b>CCD</b>	PADm > 20 mmHg al año		RVP > 32 UW
	+ 1		+ 2
			<b>SUMA</b>
			<b>+ 6</b>
<b>Puntuación de riesgo =</b>			

Las puntuaciones de riesgo calculadas pueden oscilar entre 0 (riesgo más bajo) y 22 (riesgo más alto). Si el proBNP N-terminal está disponible y el BNP no, los puntos de corte enumerados

se reemplazan con  $< 300$  pg/mL y  $> 1500$  pg/mL.

Se realizó una validación interna en 504 pacientes de reciente diagnóstico y una validación externa en diferentes registros y ensayos clínicos. De esta manera se establecieron 5 grupos de riesgo en función de la supervivencia a un año: riesgo bajo (1 a 7 puntos, supervivencia prevista  $>95\%$ ), medio (8 puntos, supervivencia 90-95%), moderado (9 puntos, supervivencia 85-90%), alto (10 a 11 puntos, supervivencia 70-85%) y muy alto ( $\geq 12$  puntos, supervivencia  $<70\%$ ).<sup>5, 6</sup> Posteriormente, en el Sexto Simposio Mundial de HAP se publicó una actualización de esta escala: el **REVEAL 2.0**. Esta se desarrolló para implementarla en el seguimiento de los pacientes e incluye la hospitalización por cualquier causa en los últimos 6 meses y el filtrado glomerular.<sup>7</sup> También demostró gran capacidad de predicción de mortalidad, mayor incluso que los registros europeos. La principal limitación de estos modelos es la necesidad de un elevado número de variables para establecer el riesgo y el tiempo a un año (total de puntos posibles: 23 puntos).

<b>Tabla 2. Calculadora de puntuación de riesgo REVEAL 2.0</b>			
<b>Subgrupo de HAP grupo 1 de la OMS</b>	<b>Colagenopatía</b>	<b>Portopulmonar</b>	<b>Familiar</b>
	<b>+ 1</b>	<b>+ 3</b>	<b>+ 2</b>
<b>Demografía</b>	Hombre $> 60$ años		
	<b>+ 2</b>		
<b>Comorbilidades</b>	TFGe $< 60$ mL/min/1.73 m <sup>2</sup> o insuficiencia renal (si TFGe no está disponible)		
	<b>+ 1</b>		
<b>Clase funcional NYHA (OMS)</b>	I	III	IV
	<b>- 1</b>	<b>+ 1</b>	<b>+ 2</b>
<b>Signos vitales</b>	PAS $< 110$ mmHg	FC $> 96$ lpm	
	<b>+ 1</b>	<b>+ 1</b>	
<b>Hospitalizaciones por todas las causas</b>	Hospitalizaciones dentro de los últimos 6 meses		
	<b>+ 1</b>		
<b>Prueba de marcha de 6 minutos</b>	$\geq 440$ m	320 a $< 440$ m	$< 165$ m
	<b>- 2</b>	<b>- 1</b>	<b>+ 1</b>
<b>BNP</b>	$< 50$ pg/mL	200 a $< 800$ pg/mL	$\geq 800$ pg/mL
	<b>- 2</b>	<b>+ 1</b>	<b>+ 2</b>
<b>Ecocardiograma</b>	Derrame pericárdico		
	<b>+ 1</b>		
<b>Prueba de función pulmonar</b>	DLco $< 40\%$		
	<b>+ 1</b>		
<b>CCD</b>	PADm $> 20$ mmHg al año	RVP $< 5$ UW	
	<b>+ 1</b>	<b>- 1</b>	
	<b>SUMA</b>		
	<b>+ 6</b>		
	<b>Puntuación de riesgo =</b>		

Cogswell et al mostró que una versión clínica simplificada de la calculadora de riesgo REVEAL funciona de manera similar al modelo completo. Esta incluye sólo factores clínicos no invasivos como la CF, la etiología de la HAP, los niveles de BNP, la función renal y la presión de la aurícula derecha estimada por ecocardiografía.<sup>12</sup>

Otra versión abreviada desarrollada recientemente es el REVEAL Lite 2 que incluye 6 variables no invasivas y modificables del REVEAL 2.0 original, con una totalidad de 14 puntos posibles. Benza et al demostró que esta herramienta discrimina adecuadamente a los pacientes con bajo, intermedio y alto riesgo de mortalidad a 1 año, de manera similar que el REVEAL 2.0 por lo que se puede usar.<sup>21</sup>

Comorbilidades	TFGe < 60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> o insuficiencia renal (si TFGe no está disponible)		
		+ 1	
Clase funcional NYHA (OMS)	I	III	IV
	- 1	+ 1	+ 2
Signos vitales	PAS < 110 mmHg		FC > 96 lpm
	+ 1		+ 1
Prueba de marcha de 6 minutos	≥ 440 m	320 a < 440 m	< 165 m
	- 2	- 1	+ 1
BNP	< 50 pg/mL	200 a < 800 pg/mL	≥ 800 pg/mL
	- 2	+ 1	+ 2
			<b>SUMA</b>
			+ 6
<b>Puntuación de riesgo =</b>			

En segundo lugar se encuentra el **grupo de directrices de la ESC/ERS** de HAP publicadas en el 2015 que recomiendan una estratificación de riesgo multidimensional que sólo incluye variables modificables, clasificando a los pacientes en bajo, intermedio o alto riesgo en función del pronóstico a un año. Los pacientes considerados de bajo riesgo tienen una mortalidad al año estimada <5%, para los de riesgo intermedio del 5-10% y para los de riesgo alto > 10%. La escala incorpora parámetros clínicos, funcionales, ejercicio, función del ventrículo derecho (VD) y parámetros hemodinámicos. Se creó para facilitar las decisiones del tratamiento inicial y el seguimiento de la respuesta al tratamiento en pacientes con HAP, siendo el objetivo del tratamiento obtener control de la enfermedad y llevar o mantener al paciente en una categoría de “bajo riesgo” de empeoramiento o de mortalidad, mejorando así su función hemodinámica y su esperanza de vida.<sup>3</sup>

Factores pronósticos (mortalidad estimada a 1 año)	Riesgo BAJO (< 5%)	Riesgo INTERMEDIO (5 – 10%)	Riesgo ALTO (> 10%)
Evidencia clínica de falla del VD	Ausentes	Ausentes	Presentes
Progresión de síntomas	No	Lenta	Rápida
Síncope	No	Ocasional	A repetición
Clase funcional (OMS)	I - II	III	IV
Caminata de 6 minutos	> 440 m	165 – 440 m	< 165 m
Prueba de ejercicio cardiopulmonar	VO <sub>2</sub> pico > 15 mL/min/kg (65% del predicho) VE/VCO <sub>2</sub> < 36	VO <sub>2</sub> pico 11 – 15 mL/min/kg (35 – 65% del predicho) VE/VCO <sub>2</sub> 36 – 44.9	VO <sub>2</sub> pico < 11 mL/min/kg (< 35% del predicho) VE/VCO <sub>2</sub> ≥ 45
Niveles plasmáticos de BNP / NT-proBNP	BNP < 50 ng/L NT-proBNP < 300 ng/L	BNP 50 – 300 ng/L NT-proBNP 300 – 1400 ng/L	BNP > 300 ng/L NT-proBNP > 1400 ng/L
Hallazgos	No derrame pericárdico	Derrame pericárdico mínimo	Derrame pericárdico

<b>ecocardiográficos</b>	Área de AD < 18 cm <sup>2</sup>	o ausente Área de AD 18 – 26 cm <sup>2</sup>	Área de AD > 26 cm <sup>2</sup>
<b>Parámetros hemodinámicos</b>	Presión AD < 8 mmHg IC ≥ 2.5 l/min/m <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> > 65%	Presión AD 8 – 14 mmHg IC 2 – 2.4 l/min/m <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> 60 – 65%	Presión AD > 14 mmHg IC < 2 l/min/m <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> < 60%

Esta estrategia ha sido validada en al menos 2 registros independientes<sup>8, 10</sup> evidenciando una diferencia de supervivencia a 5 años dependiente de la estratificación de riesgo basal y a un año. Los pacientes que alcanzaban una situación de bajo riesgo a 1 año, presentaban mejor pronóstico, y mayor supervivencia, de forma independiente a la situación de riesgo basal. Además considera al deterioro de la CF como uno de los indicadores más alarmantes en la progresión de la enfermedad. A diferencia del registro REVEAL, no incluye el impacto pronóstico de la causa de la HAP, edad o comorbilidades. De igual forma, la presión pulmonar arterial sistólica no tiene valor pronóstico, así un aumento no refleja necesariamente progresión de la enfermedad y una disminución tampoco indica mejoría. Los parámetros hemodinámicos evaluados en el CCD proporcionan importante información diagnóstica. La presión de la aurícula derecha (AD), el índice cardiaco (IC) y la saturación de oxigenación en sangre venosa mixta (SvO<sub>2</sub>) son los indicadores más fiables de la función del VD.

En tercer lugar, tenemos el **SPAHR** publicado en el 2008, que evaluó 530 pacientes con diagnóstico reciente de HAP, quienes iniciaron tratamiento y tuvieron una evaluación paramétrica de riesgo previa al inicio del tratamiento y al seguimiento (mediana de 4 meses). Incluyó 5 de las 9 variables de la guía ESC/ERS 2015 de HAP.

<b>Tabla 5. Variables del SPAHR adaptadas del instrumento de evaluación de riesgo de la ESC/ERS de HAP</b>			
<b>Determinantes de pronóstico</b>	<b>Riesgo BAJO</b>	<b>Riesgo INTERMEDIO</b>	<b>Riesgo ALTO</b>
<b>Clase funcional (OMS)</b>	I - II	III	IV
<b>Caminata de 6 minutos</b>	> 440 m	165 – 440 m	< 165 m
<b>Niveles de NT-proBNP</b>	< 300 ng/L	300 – 1400 ng/L	> 1400 ng/L
<b>Ecocardiograma</b>	Área AD < 18 cm <sup>2</sup> No derrame pericárdico	Área AD 18 – 26 cm <sup>2</sup> Derrame pericárdico mínimo o ausente	Área AD > 26 cm <sup>2</sup> Derrame pericárdico
<b>Hemodinámica</b>	Presión AD < 8 mmHg IC ≥ 2.5 l/min/m <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> > 65%	Presión AD 8 - 14 mmHg IC 2 - 2.4 l/min/m <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> 60 - 65%	Presión AD > 14 mmHg IC < 2 l/min/m <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> < 60%

Se clasificaron los pacientes como de riesgo bajo, intermedio o alto, así como del beneficio en llegar o permanecer en la categoría de riesgo bajo. Al inicio, la supervivencia a uno, tres y cinco años en concordancia al nivel de riesgo fueron: bajo (99, 95 y 85%), intermedio (83, 67, y 52%) y alto (74, 51, y 35%), respectivamente. Hubo un comportamiento similar en el seguimiento. La ventaja de permanecer en la categoría de riesgo bajo de acuerdo con uno, tres y cinco años de supervivencia fue: 100, 98 y 89%; para los que tuvieron mejoría y llegaron a la categoría de riesgo bajo: 98, 96 y 96%; los que permanecieron en riesgo intermedio o alto: 90, 68 y 50%, y para aquellos que se deterioraron a riesgo intermedio o alto: 81, 60 y 43%, respectivamente. Se concluyó entonces que los pacientes que mejoraron al grupo de riesgo bajo durante el seguimiento

tuvieron el mismo pronóstico que aquellos que se encontraban en riesgo bajo desde el inicio del estudio, mientras que los pacientes que permanecieron “estables” en el grupo de riesgo intermedio presentaron peores resultados.<sup>8</sup>

En cuarto lugar está el registro **COMPERA** que incluyó 1588 pacientes con diagnóstico nuevo de HAP, de acuerdo con una forma abreviada de su estado de riesgo y supervivencia propuesto por las guías ESC/ERS (se incluyeron 4 de 9 variables). La mortalidad observada a un año posterior al diagnóstico fue del 2.8% (riesgo bajo), 9.9% (riesgo intermedio) y 21.2% (riesgo alto).<sup>9</sup>

<b>Tabla 6. Variables del registro COMPERA usadas para la estratificación de riesgo</b>			
	<b>Riesgo BAJO</b>	<b>Riesgo INTERMEDIO</b>	<b>Riesgo ALTO</b>
<b>Clase funcional (OMS)</b>	I - II	III	IV
<b>Caminata de 6 minutos</b>	> 440 m	165 – 440 m	< 165 m
<b>Niveles de BNP o NT-proBNP</b>	< 50 ng/L < 300 ng/L	50 – 300 ng/L 300 – 1400 ng/L	> 300 ng/L > 1400 ng/L
<b>Hemodinámica</b>	Presión AD < 8 mmHg IC ≥ 2.5 l/min/m <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> > 65%	Presión AD 8 - 14 mmHg IC 2 - 2.4 l/min/m <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> 60 - 65%	Presión AD > 14 mmHg IC < 2 l/min/m <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> < 60%

En quinto lugar está la **FPHN**, donde se incluyeron 1017 pacientes que al cabo de una mediana de 34 meses, 23% murieron. Se clasificaron según el número de variables en bajo riesgo, utilizando una simplificación de la tabla de riesgo con 4 criterios: CF I o II, distancia recorrida en la caminata de 6 minutos >400 metros, presión media en AD <8 mm Hg e índice cardíaco mayor de 2.5 L/min/m<sup>2</sup>. Mientras más criterios de “bajo riesgo” tenía el paciente, mejor supervivencia libre de trasplante tenía.<sup>10, 13</sup>

La principal limitación de estos últimos tres SER es la superposición de parámetros clasificados en diferentes grupos de riesgo. Esto queda reflejado en los diferentes métodos utilizados, mediante media aritmética (en los registros SPAHR y COMPERA), o enfocado al número de parámetros en bajo riesgo (en el registro FPHN). Por otro lado, no incluye factores de riesgo no modificables como la edad, el sexo, comorbilidades o la etiología, que han demostrado una relación estrecha con el pronóstico.

Por último, el **registro del NIH** establecido en la década de 1980 derivó una ecuación para predecir la probabilidad de supervivencia en un tiempo dado basado en los parámetros hemodinámicos basales.<sup>19</sup>

Sin tratamiento, el **pronóstico de la HAP** es adverso para la función y la vida. En la década de 1990 la supervivencia sin tratamiento vasodilatador pulmonar específico se estimó en 2.8 años promedio. Más recientemente, en la era de estos fármacos revolucionarios, un metaanálisis del año 2010 demostró reducción de la mortalidad en 44% ( $p = 0.0016$ ) con monoterapia específica<sup>14</sup>; y otro del 2016 señaló que al comparar monoterapia frente al placebo hubo reducción de la mortalidad (OR: 0.50 [IC95%: 0.33 - 0.76],  $p = 0.001$ ), mejoría de la caminata de 6 minutos, CF, parámetros hemodinámicos y reducción de la incidencia de retiro del estudio debido a eventos adversos, lo que trajo la esperanza de mejoría en la supervivencia y calidad de vida en los pacientes con HAP.<sup>15</sup>

El registro REVEAL reportó tasas de supervivencia del 85% al año, del 68% a los 3 años, del 57% a los 5 años y del 49% a los 7 años.<sup>16</sup>

Algunos factores asociados a peor pronóstico incluyen variables no modificables como la edad, el sexo y la etiología. En el FPHN, el sexo masculino se asoció con un riesgo 2.6 veces mayor de muerte entre los pacientes con HAP idiopática, hereditaria o inducida por drogas.<sup>10, 13</sup> De igual forma en el registro REVEAL, la edad mayor de 60 años representaba un mayor riesgo.<sup>5, 6</sup> Los pacientes con HAP asociada a esclerosis sistémica tienen peor pronóstico en comparación con pacientes con otras enfermedades del tejido conectivo o en HAP idiopática.

Además, la mortalidad se asocia fuertemente a una HAP severa (dada por una CF III o IV de la OMS, falta de mejoría con el tratamiento y signos de disfunción del VD). La CF proporciona información importante sobre la capacidad funcional y puede ser evaluada objetivamente mediante la caminata de 6 minutos (si > 380-440 metros, se asocia a mayor supervivencia).<sup>22</sup> El BNP y el NT-proBNP son biomarcadores que reflejan la función del VD. Se ha demostrado que una disminución en sus valores es tan importante como tenerlos negativos al momento del diagnóstico.

Las variables hemodinámicas invasivas que reflejan la función del VD (IC, presión de la AD) también son predictores independientes de mortalidad. Es importante valorarlas después del inicio del tratamiento porque muestran la respuesta del VD al manejo.<sup>18</sup>

Mediante el estudio ecocardiográfico se puede valorar el tamaño de las cavidades derechas, su función y la presencia de derrame pericárdico; variables que se asocian directamente con la supervivencia. El estudio también debe incluir la medición del grado de regurgitación tricúspidea, el índice de excentricidad diastólica del VD y su contractilidad, que se pueden determinar mediante distintas variables, como el strain/strain rate longitudinal sistólico y el cambio del área fraccional del VD, el índice de Tei y el desplazamiento sistólico del plano del anillo tricúspideo o TAPSE. El ecocardiograma de tres dimensiones puede tener una mejor estimación que uno de dos dimensiones, pero se han reportado infraestimaciones de los volúmenes y fracciones de eyección.<sup>21</sup>

Lograr la meta de mantener a un paciente en estado de riesgo bajo es alentador, sin embargo debemos estar atentos a los posibles cambios patológicos que se estén dando a nivel de la vasculatura pulmonar y del VD, ya que estos pueden estar ocurriendo sin que haya evidencia de deterioro clínico aparente. Van de Veerdonk et al evaluaron una cohorte de pacientes con progresión de la enfermedad, resultando en muerte o trasplante pulmonar después de  $\geq 5$  años de estabilidad clínica. En este estudio no se observaron cambios en la CF, capacidad de ejercicio y hemodinámica; sin embargo, hubo progresión de la enfermedad que fue precedida por cambios en la estructura y función del VD, lo que sugiere que un perfil clínico aparentemente estable podría enmascarar el desarrollo de la falla del VD. Este perfil de relativa estabilidad podría ser evidenciado por una enfermedad aguda o, incluso, una cirugía menor que nos obliga a plantearnos la posibilidad de aumentar el régimen terapéutico.<sup>17</sup>

### **¿Pero cuál es el mejor modelo de estratificación de riesgo de la HAP?**

Los principales modelos para considerarse serían el registro **REVEAL** y la **guía de HAP de la ESC/ERS** del 2015, ya que los registros europeos independientes COMPERA, SPAHR y de la FPHN se derivan del segundo. El REVEAL es un método bien validado y robusto para identificar varios grupos de riesgo y proporciona una estimación discreta del riesgo de mortalidad a 1 año, por lo que hay situaciones en las que por su complejidad, se prefiere este SER por la información crítica y precisa que proporciona. Por ejemplo, al tratar de decidir si es necesario el tratamiento parenteral en un paciente que no logra una categoría de bajo riesgo, en un paciente con clínica discordante con la función del VD, o al decidir cuándo derivar y enlistar para un trasplante pulmonar.<sup>18</sup>

En el estudio de Benza et al se demostró que la calculadora REVEAL 2.0 tuvo mayor poder de discriminación de riesgo que las estrategias de COMPERA y de la FPHN en pacientes enrolados en la cohorte americana de REVEAL. Posterior a la validación externa, esta ecuación puede asistir a médicos y pacientes en la toma de decisiones basadas en su perfil individual de riesgo.<sup>23</sup>

### **¿Se pueden aplicar en todas las poblaciones con HAP?**

Sitbon et al evaluó la validez externa o generalizabilidad de la ecuación predictora de la FPHN y la calculadora de riesgo REVEAL aplicadas en las cohortes contrarias respectivas. Estos modelos mostraron buena discriminación y calibración para la predicción de supervivencia, sugiriendo que podrían predecir pronóstico en poblaciones de HAP geográficamente diferentes.<sup>24</sup>

Anderson et al evaluó la validez de la escala REVEAL 2.0 en un cohorte de pacientes con HAP de Australia y Nueva Zelanda, encontrando su utilidad para evaluar el riesgo en el seguimiento.<sup>25</sup>

En México, existe un único estudio de Sandoval et al que validó la ecuación de NIH en una cohorte de pacientes con HAP enrolados desde 1977 hasta 1991. Estimó una mediana de supervivencia de 4.04 años (2.98 a 5.08 años) pero fue incapaz de predecir mortalidad. Los valores predictivos positivos de supervivencia fueron del 87%, 91% y 89% a 1, 2 y 3 años, respectivamente.<sup>20</sup> En los últimos 30 años, no se han realizado más estudios de validación de estos modelos de evaluación de riesgo de la HAP, una entidad que cada vez es más frecuente en nuestro país.

### **3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

---

La HAP es una enfermedad poco frecuente, infradiagnosticada, incapacitante y muchas veces fatal sin tratamiento. La escasa información existente de esta patología en nuestro país indica que hay cerca de 3000 pacientes afectados pero no conocemos a ciencia cierta cómo se comporta demográfica ni clínicamente. Una vez diagnosticado un paciente con HAP, la evaluación del pronóstico es parte fundamental de su atención integral. Los distintos SER nos permite categorizar a los pacientes (en base a parámetros clínicos, bioquímicos, funcionales y hemodinámicos), lo que facilita la toma de decisiones en cuanto al tratamiento y seguimiento de la respuesta al mismo. Hasta la fecha, ninguno de los SER disponibles se ha validado en población mexicana con esta patología que cada vez es más frecuente.



#### 4. JUSTIFICACIÓN

---

El pronóstico de la HAP ha mejorado con el desarrollo de terapias dirigidas; sin embargo, las perspectivas a largo plazo siguen siendo malas, otorgando el carácter de casi incurable y con esperanza de vida corta a esta condición. Existen estudios de cohortes observacionales que han identificado numerosas variables predictivas, cuya combinación mejora el pronóstico. Por este motivo se usan mediante modelos de predicción de riesgos que han sido validados en cohortes de registros de pacientes estadounidenses y europeos principalmente. Las guías actuales recomiendan una evaluación de riesgo multiparamétrica objetiva y dinámica para identificar de manera precoz a los pacientes con alto riesgo de morbimortalidad y para optimizar el tratamiento.

Los SER difieren significativamente y hasta la fecha no se ha determinado cuál es el abordaje óptimo para las distintas poblaciones con HAP en el mundo. Para esto es necesario validarlos externamente en pacientes diferentes a las cohortes originales de los registros REVEAL y europeo, proceso que no es sencillo debido a la rareza de la enfermedad.

En México, sólo existe un estudio que validó la ecuación de NIH en una cohorte de pacientes con HAP enrolados desde 1977 hasta 1991; el cual fue incapaz de predecir mortalidad. Desde entonces y a la fecha, no se han realizado más estudios de validación de estos modelos de evaluación de riesgo de la HAP, entidad cuya prevalencia ha aumentado en los últimos años. Este hecho justifica la realización del presente trabajo con el fin de categorizarlos de mejor manera y así ofrecerles intervenciones terapéuticas adecuadas y mejorar su pronóstico.

## **5. HIPÓTESIS**

---

Los sistemas REVEAL, REVEAL 2.0, REVEAL Lite 2 y las directrices propuestas por la ESC/ERS 2015 se pueden aplicar para la evaluación del riesgo de pacientes mexicanos con HAP durante el seguimiento.

## 6. OBJETIVOS

---

### 6.1 Objetivo general

Evaluar retrospectivamente el rendimiento pronóstico de los sistemas de estratificación de riesgo REVEAL, REVEAL 2.0, REVEAL Lite 2 y el propuesto por la ESC/ERS 2015 en una cohorte de pacientes con HAP del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.

### 6.2 Objetivos específicos

- Describir las características clínicas, bioquímicas, funcionales y hemodinámicas tanto basal como al seguimiento a 1, 3 y/o 5 años.
- Determinar la tasa de mortalidad de la HAP y analizar qué factores se asocian a una mayor supervivencia.
- Analizar por separado las distintas variables clínicas y hemodinámicas en el grupo de pacientes que sobrevivieron y en aquellos que murieron.
- Analizar la aplicabilidad o validez de los distintos sistemas de estratificación de riesgo y predictores pronósticos (REVEAL, REVEAL 2.0, REVEAL Lite 2 y directrices ESC/ERS 2015 de HAP) en esta población mexicana con HAP.

## 7. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

---

### 7.1 Diseño y tipo de estudio

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo, transversal y analítico.

### 7.2 Población de estudio

Los expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico confirmado de hipertensión arterial pulmonar por cateterismo cardiaco derecho por los siguientes parámetros: PAPM > 20 mmHg, presión capilar pulmonar < 15 mmHg y RVP > 3 UW; pertenecientes al grupo 1 de la clasificación etiológica propuesta por la OMS; desde el 2006 hasta el 2019 con seguimiento en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.

### 7.3 Universo de trabajo

Los expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico confirmado de hipertensión arterial pulmonar por cateterismo cardiaco derecho por los siguientes parámetros: PAPM > 20 mmHg, presión capilar pulmonar < 15 mmHg y RVP > 3 UW; pertenecientes al grupo 1 de la clasificación etiológica propuesta por la OMS; desde el 2006 hasta el 2019 con seguimiento en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”; y que cumplan con los criterios de inclusión.

### 7.4 Tiempo de ejecución

Del 1 de enero al 31 de agosto del 2021.

### 7.5 Definición del grupo intervenido

Expedientes de pacientes con diagnóstico confirmado de hipertensión arterial pulmonar por cateterismo cardiaco derecho pertenecientes al grupo 1 de la clasificación de la OMS.

### 7.6 Criterios de selección

#### 7.6.1 Criterios de inclusión

- Expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico confirmado de hipertensión arterial pulmonar por cateterismo cardiaco derecho (PAPM > 20 mmHg, presión capilar pulmonar < 15 mmHg, RVP > 3 UW) pertenecientes al grupo 1 de la clasificación de la OMS desde el año 2006 al 2019.
- Que cuenten con seguimiento de mínimo 1 año.
- Que cuenten con reportes de ecocardiograma, estudios de laboratorio, pruebas de función pulmonar, pruebas de caminata de 6 minutos, hemodinámica de cateterismo cardiaco derecho; tanto basal y en el seguimiento.
- Cualquier género.
- Edad mayor a 15 años.

#### 7.6.2 Criterios de exclusión

- Que no cuenten con cateterismo cardiaco derecho que confirme el diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar.

- Que hayan fallecido antes de terminar el protocolo de estudio basal.
- Que no tengan mínimo 7 variables de evaluación del sistema de estratificación de riesgo REVEAL (12 variables en total).
- Que cuenten con diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar secundaria a otras patologías: cardiopatía izquierda, neumopatía y/o hipoxia, tromboembolia crónica y mecanismo multifactoriales no claros (grupos 2, 3, 4 y 5 de la OMS).

### **7.6.3 Criterios de eliminación**

- Expedientes clínicos de pacientes con información incompleta.

## **7.7 Tipo de muestreo**

Se realizó muestreo por conveniencia a los criterios de inclusión y exclusión (no probabilístico).

## **7.8 Cálculo del tamaño de la muestra**

El muestreo es por conveniencia. La muestra fueron todos los expedientes de los pacientes con diagnóstico confirmado de hipertensión arterial pulmonar por cateterismo cardiaco derecho por los siguientes parámetros: PAPM > 20 mmHg, presión capilar pulmonar < 15 mmHg y RVP > 3 UW; pertenecientes al grupo 1 de la clasificación etiológica propuesta por la OMS; desde el 2006 hasta el 2019 con seguimiento en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” y que cumplan con los criterios de inclusión.

## **7.9 Descripción operacional de las variables**

### **Edad**

Tipo de variable: cuantitativa continua.

Definición conceptual: tiempo transcurrido desde el nacimiento del paciente hasta el inicio del estudio.

Definición operacional: tiempo transcurrido en años desde el nacimiento del paciente, obtenido mediante revisión del expediente.

Nivel de medición: años.

### **Sexo**

Tipo de variable: cualitativa nominal.

Definición conceptual: grupo al que pertenecen los seres humanos de cada sexo.

Definición operacional: se considera femenino o masculino de acuerdo con las características fenotípicas del paciente, obtenido mediante revisión del expediente.

Nivel de medición: masculino/femenino.

### **Subgrupo de HP grupo 1 de la OMS**

Tipo de variable: cualitativa nominal.

Definición conceptual: subgrupo etiológico del grupo 1 de la clasificación de la HP por la OMS (excluyendo grupos 2, 3, 4 y 5).

Definición operacional: la etiología del grupo 1 puede ser idiopática, hereditaria, inducida por drogas o toxinas o asociadas a otras patologías, obtenida mediante revisión del expediente.

Nivel de medición: idiopática, hereditaria, inducida por drogas/toxinas, asociada con colagenopatías / infección por VIH / hipertensión portal / cardiopatías congénitas / esquistosomiasis.

### **Tasa de filtrado glomerular estimada**

Tipo de variable: cuantitativa continua.

Definición conceptual: tasa de filtrado glomerular (renal) estimada a partir de la concentración de creatinina y que se calcula mediante una ecuación desarrollada por el grupo de colaboración de epidemiología de insuficiencia renal que utiliza factores como la edad, el sexo y la etnia.

Definición operacional: valor obtenido como el resultado de una ecuación con creatinina sérica, etnia, edad y sexo, obtenido mediante revisión del expediente.

Nivel de medición: mL/min/1.73 m<sup>2</sup>.

### **Insuficiencia renal**

Tipo de variable: cualitativa nominal.

Definición conceptual: situación patológica en la que los riñones ya no funcionan eficazmente y que se caracteriza por falla de depuración de desechos.

Definición operacional: condición de falla renal, obtenida mediante revisión de expediente.

Nivel de medición: presente o ausente.

### **Clase funcional de la HAP por la NYHA/OMS**

Tipo de variable: cualitativa nominal.

Definición conceptual: capacidad de ejecutar tareas y desempeñar roles en la vida diaria, dividida en grados o clases funcionales en función de la limitación al ejercicio; y que se utiliza para valorar los síntomas de la HAP.

Definición operacional: presencia de síntomas que no limitan, limitan levemente, limitan de forma marcada o que incapacitan para realizar cualquier actividad física, dato obtenido mediante revisión de expediente.

Nivel de medición: clase I, II, III o IV.

### **Frecuencia cardíaca**

Tipo de variable: cuantitativa continua.

Definición conceptual: número de veces que se contrae el corazón durante un minuto.

Definición operacional: frecuencia cardíaca obtenida mediante revisión del expediente.

Nivel de medición: latidos por minuto (lpm).

### **Presión arterial sistólica**

Tipo de variable: cuantitativa continua.

Definición conceptual: presión de la sangre en la arteria cuando se contrae el corazón correspondiente a la cifra superior (y más alta) en una medición de la presión arterial.

Definición operacional: presión arterial sistólica obtenida mediante revisión del expediente.

Nivel de medición: mmHg.

### **Caminata de 6 minutos**

Tipo de variable: cuantitativa continua.

Definición conceptual: prueba que permite evaluar la capacidad de ejercicio en términos de la distancia total recorrida durante seis minutos, el grado de oxigenación, la respuesta de la frecuencia cardíaca y tensión arterial, la sensación subjetiva de esfuerzo medida por una escala (Borg) ante un esfuerzo rutinario (caminar).

Definición operacional: distancia caminada durante prueba de 6 minutos obtenida mediante revisión del expediente.

Nivel de medición: metros.

### **Escala de Borg de esfuerzo percibido**

Tipo de variable: cualitativa nominal.

Definición conceptual: escala que mide la gama entera del esfuerzo que el individuo percibe al hacer ejercicio.

Definición operacional: puntaje de escala de Borg obtenido mediante revisión de expediente.

Nivel de medición: 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 puntos.

### **NT-proBNP (N-terminal prohormona del péptido natriurético cerebral)**

Tipo de variable: cuantitativa continua.

Definición conceptual: es la medida de la concentración de NT-proBNP en sangre que se usa para detección y diagnóstico de insuficiencia cardiaca.

Definición operacional: nivel sérico de NT-proBNP obtenido mediante revisión del expediente.

Nivel de medición: ng/L.

### **Derrame pericárdico**

Tipo de variable: cualitativa nominal.

Definición conceptual: es la acumulación de un exceso de líquido entre el corazón y el pericardio.

Definición operacional: presencia de derrame pericárdico, dato obtenido mediante revisión del reporte del ecocardiograma.

Nivel de medición: presente o ausente.

### **Área de aurícula derecha**

Tipo de variable: cuantitativa continua.

Definición conceptual: tamaño de aurícula derecha determinada por ecocardiografía bidimensional.

Definición operacional: área de aurícula derecha obtenida mediante revisión del reporte del ecocardiograma.

Nivel de medición: cm<sup>2</sup>.

### **Desplazamiento sistólico del plano del anillo tricúspideo o TAPSE**

Tipo de variable: cuantitativa continua.

Definición conceptual: medida de la distancia que recorre el anillo tricúspide durante la sístole a lo largo del plano longitudinal en ecocardiograma.

Definición operacional: desplazamiento sistólico del plano del anillo tricúspideo obtenido mediante revisión del reporte del ecocardiograma.

Nivel de medición: milímetros (mm).

### **Presión arterial pulmonar media**

Tipo de variable: cuantitativa continua.

Definición conceptual: es la medida promedio de la presión de la arteria pulmonar.

Definición operacional: medida promedio de la presión arterial pulmonar obtenida mediante revisión del reporte del cateterismo cardiaco derecho.

Nivel de medición: mmHg

**Presión media de la aurícula derecha**

Tipo de variable: cuantitativa continua.

Definición conceptual: es la medida promedio de la presión de la aurícula derecha.

Definición operacional: medida promedio de la presión de la aurícula derecha obtenida mediante revisión del reporte del cateterismo cardiaco derecho.

Nivel de medición: mmHg

**Presión de enclavamiento o capilar pulmonar**

Tipo de variable: cuantitativa continua.

Definición conceptual: es la medida de la presión similar a la de la aurícula izquierda y nos da una idea de la efectividad del corazón izquierdo, obtenida mediante un catéter enclavado en el segmento más distal de la arteria pulmonar.

Definición operacional: medida de la presión capilar pulmonar obtenida mediante revisión del reporte del cateterismo cardiaco derecho.

Nivel de medición: mmHg

**Resistencia vascular pulmonar**

Tipo de variable: cuantitativa continua.

Definición conceptual: es la medida de las fuerzas que se oponen al flujo a través del lecho vascular pulmonar.

Definición operacional: medida de la resistencia vascular pulmonar obtenida mediante revisión del reporte del cateterismo cardiaco derecho.

Nivel de medición: unidades Wood (UW)

**Índice cardiaco**

Tipo de variable: cuantitativa continua.

Definición conceptual: es el gasto cardíaco entre metro cuadrado de superficie corporal.

Definición operacional: medida del gasto cardiaco entre metro cuadrado de superficie corporal obtenido mediante revisión del reporte del cateterismo cardiaco derecho.

Nivel de medición: L/min/m<sup>2</sup>

**Saturación de oxígeno en sangre venosa mixta**

Tipo de variable: cuantitativa continua.

Definición conceptual: es parámetro clave para evaluar el metabolismo del oxígeno y la perfusión tisular en condiciones patológicas, medido por gasometría.

Definición operacional: medida del balance entre el DO<sub>2</sub> y el consumo del oxígeno por gasometría, obtenido mediante revisión del expediente.

Nivel de medición: porcentaje (%).

**Evidencia clínica de falla del ventrículo derecho**

Tipo de variable: cualitativa nominal.

Definición conceptual: descenso del gasto cardiaco del ventrículo derecho con aumento de la presión venosa y congestión de tejidos periféricos, cuadro caracterizado por hipotensión arterial, frialdad, diaforesis, cianosis, hipoxemia, disnea, taquicardia y edema.

Definición operacional: signos y síntomas de insuficiencia cardiaca derecha, dato obtenido mediante revisión de expediente.

Nivel de medición: presente o ausente.

**Progresión de síntomas de insuficiencia cardiaca derecha**

Tipo de variable: cualitativa nominal.



Definición conceptual: evolución de clínica de falla del ventrículo derecho como hipotensión arterial, frialdad, diaforesis, cianosis, hipoxemia, disnea, taquicardia y edema.  
 Definición operacional: evolución de clínica de falla del ventrículo derecho, dato obtenido mediante revisión de expediente.  
 Nivel de medición: ausente, lenta o rápida.

### **Síncope**

Tipo de variable: cualitativa nominal.  
 Definición conceptual: pérdida brusca y temporal de la conciencia y del tono postural, de duración breve y con recuperación espontánea, producido por una disminución transitoria del flujo sanguíneo al cerebro.  
 Definición operacional: presencia y frecuencia del síncope, dato obtenido mediante revisión de expediente.  
 Nivel de medición: no, ocasional, a repetición.

### **Hospitalización por todas las causas dentro de los últimos 6 meses**

Tipo de variable: cualitativa nominal.  
 Definición conceptual: es el servicio destinado al internamiento de pacientes para establecer un diagnóstico, recibir tratamiento y dar seguimiento a su padecimiento.  
 Definición operacional: presencia y momento del internamiento de paciente por cualquier causa, dato obtenido mediante revisión de expediente.  
 Nivel de medición: presente o ausente.

### **Desenlace**

Tipo de variable: cualitativa nominal.  
 Definición conceptual: es la manera en que acaba o se resuelve alguna situación.  
 Definición operacional: resolución del seguimiento del paciente, dato obtenido mediante revisión de expediente.  
 Nivel de medición: vivo, muerto, seguimiento perdido.

## **7.10 Técnicas y procedimientos empleados**

Se revisó de manera retrospectiva la base de datos de pacientes con HAP (grupo 1 de la OMS) del servicio de cardioneumología desde el 2006 al 2019; que tengan diagnóstico confirmado por cateterismo cardiaco derecho con los siguientes valores: PAPM > 20 mmHg, presión capilar pulmonar < 15 mmHg, RVP > 3 UW. Además que cuenten con datos de la historia clínica, examen físico, ecocardiograma, estudios de laboratorio y prueba de caminata de 6 minutos; al diagnóstico (basal), a los 6 meses, 1 año, 3 años y 5 años. Todos los procedimientos fueron explicados al paciente y se obtuvo su consentimiento. Con base en los parámetros clínicos, bioquímicos, funcionales y hemodinámicos, se calculan puntuaciones dentro de los 2 sistemas de estratificación de riesgo a evaluarse y validarse: REVEAL y directrices de las ESC/ERS 2015 para HAP. Los sistemas REVEAL 2.0 y Lite 2 sólo se calcularon en aquellos pacientes con seguimiento mínimo de 1 año para incluir las hospitalizaciones por todas las causas (en el caso del REVEAL 2.0).

Se registró la información en hoja de base de datos de Excel y se realizó el análisis estadístico de los mismos.

### **7.11 Procesamiento y análisis estadístico**

Se obtuvo la información en una base de datos que fue capturada en equipo de cómputo para el análisis estadístico.

Se realizó el análisis estadístico con el programa SPSS en su versión más actualizada. Para analizar las variables demográficas se realizó estadística descriptiva como son media y desviación estándar para variables continuas con distribución normal; mediana y rangos para variables ordinales y cuantitativas con distribución no gaussiana; y en frecuencias y proporciones para variables cualitativas categóricas.

Se evaluó la normalidad de las distribuciones por medio de los valores de sesgo y curtosis.

La comparación de los grupos (vivos vs. muertos) se efectuó mediante T-Test para los promedios y desviación estándar; mediante U de Mann-Whitney para las medianas y rangos; y mediante Chi cuadrado para las frecuencias.

Se utilizó el método de Kaplan-Meier para estimar la supervivencia. Se realizó un análisis univariado basado en el modelo de riesgos proporcionales para examinar la relación entre la supervivencia y las variables clínicas, demográficas, paraclínicas y hemodinámicas; y los resultados se expresaron como Hazard ratios con intervalos de confianza al 95%. Cualquier variable que tuviera un valor de  $p < 0.05$  en el análisis univariado se consideró candidata para el modelo multivariado de regresión de riesgos proporcionales de Cox, usado para examinar el efecto independiente ajustado sobre la supervivencia de cada variable, controlando posibles factores de confusión.

Para examinar la validez externa de los sistemas de estratificación de riesgo de pacientes con HAP: REVEAL, REVEAL 2.0, REVEAL Lite 2 y las directrices de la ESC/ERS 2015, se determinó la capacidad del modelo para discriminar la probabilidad de supervivencia utilizando la estadística C de Harrell. Se calculó y comparó la supervivencia proyectada con la supervivencia real tanto en todo el grupo de pacientes como por separado por riesgo.

Se tomó como diferencias estadísticamente significativas con una  $p < 0.05$  e intervalo de confianza al 95%.

## **8. ASPECTOS ÉTICOS**

---

De acuerdo con los Artículos 16, 17 y 23 del CAPÍTULO I, TÍTULO SEGUNDO: De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, del REGLAMENTO de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud: salvaguardando la privacidad del individuo sujeto de investigación. El presente proyecto es retrospectivo, documental sin riesgo, que estrictamente no amerita del Consentimiento Informado.

Los investigadores confirmamos que la revisión de los antecedentes científicos del proyecto justifican su realización, que contamos con la capacidad para llevarlo a buen término, nos comprometemos a mantener un estándar científico elevado que permita obtener información útil para la sociedad, a salvaguardar la confidencialidad de los datos personales de los participantes en el estudio, pondremos el bienestar y la seguridad de los pacientes sujetos de investigación por encima de cualquier otro objetivo, y nos conduciremos de acuerdo a los estándares éticos aceptados nacional e internacionalmente según lo establecido por la Ley General de Salud, Las Pautas Éticas Internacionales Para la Investigación y Experimentación Biomédica en Seres Humanos de la OMS, así como la Declaración de Helsinki de la Asociación médica mundial (Helsinki Finlandia 1964, última enmienda en la 64<sup>a</sup> Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013).

### **8.1 Conflicto de intereses**

Los autores declararon que no hay conflicto de intereses en el presente estudio.

### **8.2 Condiciones de bioseguridad**

No fueron necesarias para la realización de este estudio.

## 9. RESULTADOS

Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico de HAP confirmado por cateterismo cardiaco derecho. Sólo **73 pacientes** cumplieron con los criterios de inclusión (que tengan CCD basal, mayores de 15 años, mínimo 1 año de seguimiento, que no hayan muerto en el primer año y que cumplan con mínimo 7 variables en el sistema de estratificación de riesgo REVEAL). En la **tabla 7** se presentan sus características basales, llamando la atención la edad promedio (**39 años**).

<b>Tabla 7. Características demográficas basales de pacientes mayores de 15 años con HAP confirmado por cateterismo cardiaco derecho.</b>	
<b>Variable</b>	<b>n = 73</b>
<b>Edad (años)<sup>a</sup></b>	<b>39 ± 15</b>
<b>Sexo (femenino / masculino) (No y %)</b>	<b>64 (87.7) / 9 (12.3)</b>
<b>Etiología de HAP (No y %)</b>	
Idiopática	<b>49 (67.1)</b>
Asociada a colagenopatía	<b>9 (12.3)</b>
Asociada a cardiopatía congénita	<b>15 (20.5)</b>
<b>Tasa de filtrado glomerular estimada (mL/min/1.73m<sup>2</sup>)<sup>a</sup></b>	<b>89.4 ± 20</b>
<b>Clase funcional NYHA/OMS (No y %)</b>	
Clase I	<b>9 (12.3)</b>
Clase II	<b>46 (63)</b>
Clase III	<b>18 (24.7)</b>
Clase IV	<b>0 (0)</b>
<b>Signos vitales</b>	
Presión arterial sistólica (mmHg) <sup>a</sup>	<b>114 ± 14</b>
Frecuencia cardiaca (lpm) <sup>a</sup>	<b>90 ± 19</b>
<b>Caminata de 6 minutos (m)<sup>a</sup></b>	<b>320 ± 101 (n = 72)</b>
<b>NT-proBNP (ng/L)<sup>a</sup></b>	<b>2164 ± 2271 (n = 59)</b>
<b>Ecocardiograma</b>	<b>n = 68</b>
Derrame pericárdico ( <b>No / Leve / Moderado</b> ) (No y %)	<b>61 (89.7) / 6 (8.8) / 1 (1.5)</b>
TAPSE (mm) <sup>a</sup>	<b>18 ± 7</b>
<b>Cateterismo cardiaco derecho</b>	
Presión arterial pulmonar media (mmHg) <sup>a</sup>	<b>63.9 ± 18.2</b>
Presión de enclavamiento o capilar pulmonar (mmHg)	<b>8 ± 4</b>
<sup>a</sup>	<b>7 ± 6</b>
Presión media de la aurícula derecha (mmHg) <sup>a</sup>	<b>15.3 ± 10.4</b>
Resistencia vascular pulmonar (UW) <sup>a</sup>	<b>3.04 ± 1.24</b>
Índice cardiaco (L/min/m <sup>2</sup> ) <sup>a</sup>	

<sup>a</sup> Los valores son presentados en media y desviación estándar.

Ningún hombre era mayor de 60 años, el **12%** tuvo HAP asociada a colagenopatía, el **7%** de los pacientes tuvieron TFGe menor a 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>, el **25%** tuvieron clase funcional III NYHA/OMS, el **32%** de los pacientes tuvieron FC mayor a 96 lpm y **34%** PAS menor a 110 mmHg, la mayoría de pacientes tuvieron valores intermedios (165-440 m) en la prueba de caminata de 6 minutos, el valor promedio de NT-proBNP fue llamativamente elevado (**2164 ng/L**), en el

10% de sujetos se evidenció derrame pericárdico en el ecocardiograma; y por último, la PAPm fue de **64 mmHg**, la PADm de **7 mmHg** y la RVP de **15 UW** en el CCD. Se recalcan estos datos porque se consideran como variables de mal pronóstico que aumentan el riesgo de mortalidad de los pacientes en la estrategia REVEAL. Cabe mencionar que el **35%** de los pacientes tuvieron **TAPSE menor a 16 mm** sugestivo de disfunción del VD, valor nada despreciable.

En cuanto a la evolución y desenlaces de los pacientes, hubo **25 hospitalizaciones** por insuficiencia cardiaca derecha descompensada en la mayoría de los casos, siendo el tiempo promedio hasta que suceda el evento de **3 años y medio** (sin diferencia estadística en los grupos de pacientes que finalmente vivieron y murieron). **Diecinueve pacientes** murieron al cabo de casi **4 años** de media (**tabla 8**).

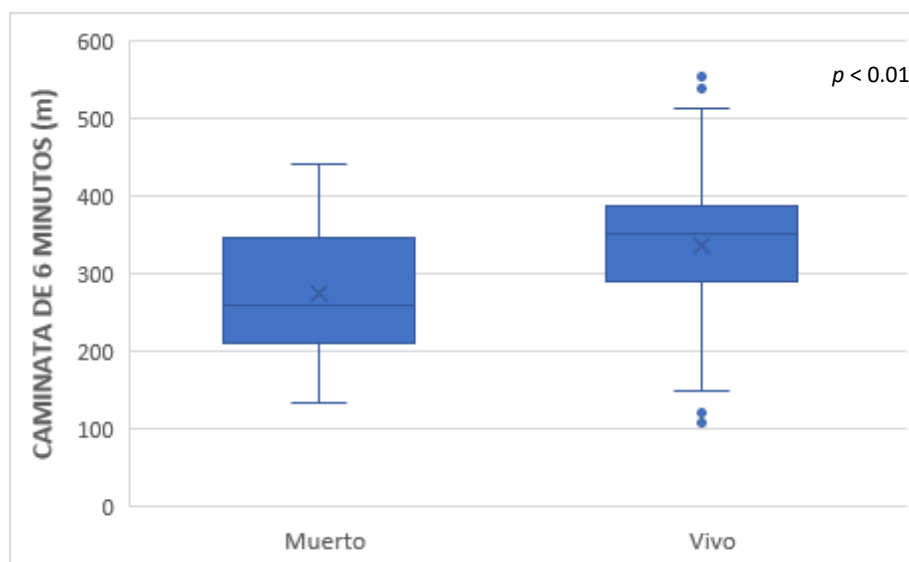
<b>Tabla 8. Morbimortalidad de los pacientes desde el diagnóstico de HAP.</b>		
<b>Hospitalizaciones</b> (n = 25)	<b>Frecuencia</b> (N° de pacientes y %)	
	Un ingreso	<b>15 (75)</b>
	Dos ingresos	<b>5 (25)</b>
	<b>Tipo de pacientes</b> (No y %)	
	Vivos	<b>13/54 (24)</b>
	Muertos	<b>7/19 (37)</b>
<b>Muertos</b> (n = 19)	<b>Causa</b> (No y %)	
	Insuficiencia cardiaca derecha descompensada	<b>16 (64)</b>
	Flutter auricular	<b>2 (8)</b>
	Otras <sup>φ</sup>	<b>7 (28)</b>
<b>Tiempo hasta hospitalización</b> (meses) <sup>a</sup>		<b>44 (30 – 60) *</b>
	Vivos	<b>42 (27 – 60)–</b>
	Muertos	<b>47 (28 – 60)–</b>
<b>Muertos</b> (n = 19)	<b>Causa</b> (No y %)	
	Falla cardiaca	<b>8 (42)</b>
	Choque cardiogénico	<b>4 (21)</b>
	No especificada	<b>4 (21)</b>
	Choque séptico	<b>3 (16)</b>
<b>Tiempo hasta defunción</b> (meses) <sup>a</sup>		<b>47 (26 – 65)</b>
<sup>φ</sup> Incluyen hemoptisis, derrame pleural derecho, neumonía, infección de tejidos blandos, peritonitis, síndrome icterico y aborto inducido.		
<sup>a</sup> Los valores son presentados en mediana y rango intercuartilar.		
* 2 pacientes se hospitalizaron en los 6 meses previos al diagnóstico.		
–Sin diferencia estadística (p = 0.58).		

Al comparar las características basales de los pacientes vivos vs. muertos (**74% vs. 26%**) en la **tabla 9**, los hechos que tuvieron diferencias estadísticamente significativas fueron que los pacientes que fallecieron tuvieron **HAP asociada a colagenopatía** en su mayoría, además **cierto grado de insuficiencia renal** y por último, recorrieron **menos metros** en la prueba de **caminata de 6 minutos** (**gráfico 1**).

<b>Tabla 9. Características clínicas, bioquímicas, radiográficas y hemodinámicas basales de pacientes con HAP de acuerdo con el desenlace.</b>			
<b>Variable</b>	<b>Vivos n = 54</b>	<b>Muertos n = 19</b>	<b>Valor de p</b>
<b>Edad (años)<sup>a</sup></b>	40 ± 14	36 ± 16	0.38
<b>Sexo (femenino) (No y %)</b>	47 (87)	17 (89)	0.78
<b>Etiología de HAP (No y %)</b>			
Idiopática	38 (70)	11 (58)	0.32
Asociada a colagenopatía	<b>3 (6)</b>	<b>6 (32)</b>	<b>0.01</b>
Asociada a cardiopatía congénita	13 (24)	2 (10)	0.21
<b>Tasa de filtrado glomerular estimada (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)<sup>a</sup></b>	91.6 ± 17.8	83.1 ± 24.7	0.18
<b>Insuficiencia renal (No y %)</b>	<b>1 (2)</b>	<b>4 (21)</b>	<b>0.01</b>
<b>Clase funcional II NYHA/OMS (No y %)</b>	32 (59)	14 (74)	0.26
<b>Signos vitales</b>			
Presión arterial sistólica (mmHg) <sup>a</sup>	114 ± 15	116 ± 13	0.62
Frecuencia cardiaca (lpm) <sup>a</sup>	88 ± 20	97 ± 16	0.06
<b>Caminata de 6 minutos (m)<sup>a</sup></b>	<b>337 ± 102</b>	<b>274 ± 83</b>	<b>0.01</b>
<b>NT-proBNP (ng/L)<sup>a</sup></b>	1922 ± 2258	2717 ± 2265	0.22
<b>Ecocardiograma</b>	<i>n</i> = 52	<i>n</i> = 16	
Derrame pericárdico presente (No y %)	5 (10)	2 (13)	0.74
TAPSE (mm) <sup>a</sup>	18 ± 5	18 ± 11	0.90
<b>Cateterismo cardiaco derecho</b>			
PAPM (mmHg) <sup>a</sup>	63 ± 18	66 ± 18	0.56
Presión capilar pulmonar (mmHg) <sup>a</sup>	8 ± 4	8 ± 3	0.99
PADm (mmHg) <sup>a</sup>	7 ± 6	7 ± 6	0.80
Resistencia vascular pulmonar (UW) <sup>a</sup>	14.5 ± 8.6	18.5 ± 15.7	0.41
Índice cardiaco (L/min/m <sup>2</sup> ) <sup>a</sup>	3.10 ± 1.29	2.86 ± 1.09	0.43

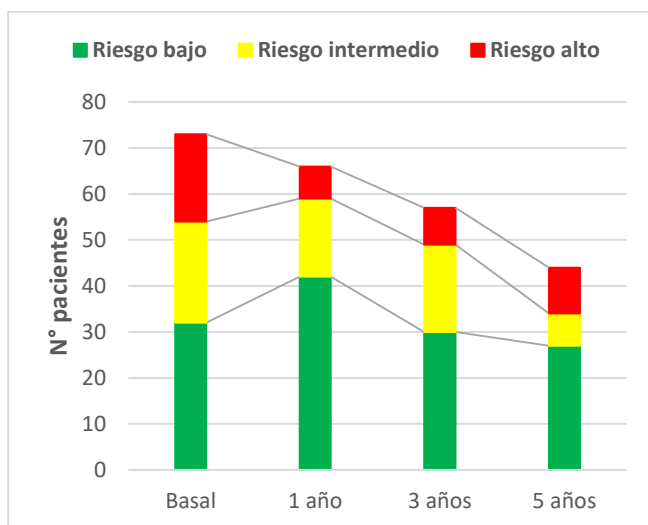
<sup>a</sup>Los valores son presentados en media y desviación estándar.

**Gráfico 1. Prueba de caminata de 6 minutos en pacientes muertos y vivos con HAP**

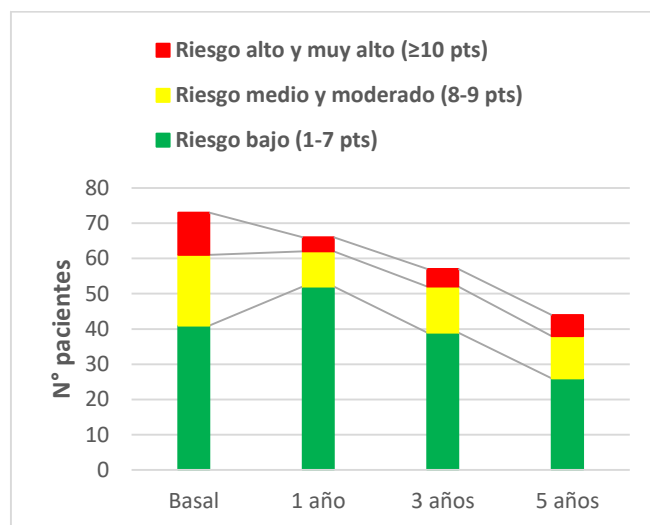


Al categorizar los pacientes con base en los 4 SER a validarse con el objetivo de evaluar el pronóstico y guiar el tratamiento, se observó un mayor porcentaje de pacientes encasillados en las categorías de **bajo riesgo** en el sistema de la ESC/ERS 2015 para HAP, REVEAL y REVEAL 2.0 a lo largo de 5 años de seguimiento. Esto no sucedió con el REVEAL Lite 2 en donde, por ejemplo, la mayoría de pacientes pertenecían a la categoría riesgo moderado en el basal, quizás por la menor cantidad de variables (6) que ocupa esta herramienta (tendencia a la sobre o infraestimación). Las columnas correspondientes al número de pacientes calificados, disminuyeron su altitud progresivamente debido a las defunciones, falta de seguimiento o incumplimiento de mínimo 7 variables para calcular la puntuación REVEAL y sus derivadas (total de pacientes óptimos con los que se contó: basal con **73** pacientes, al año con **66**, a los 3 años con **57** y a los 5 años con **44**)(gráficos 2, 3, 4 y 5).

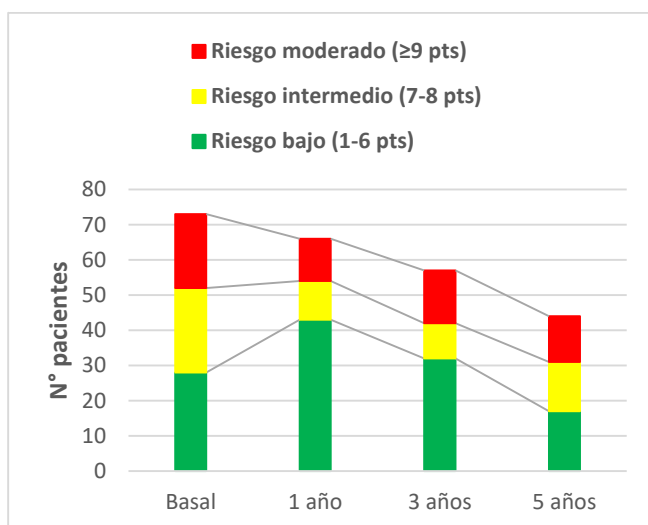
**Gráfico 2. Evolución del sistema ESC/ERS 2015 para HAP**



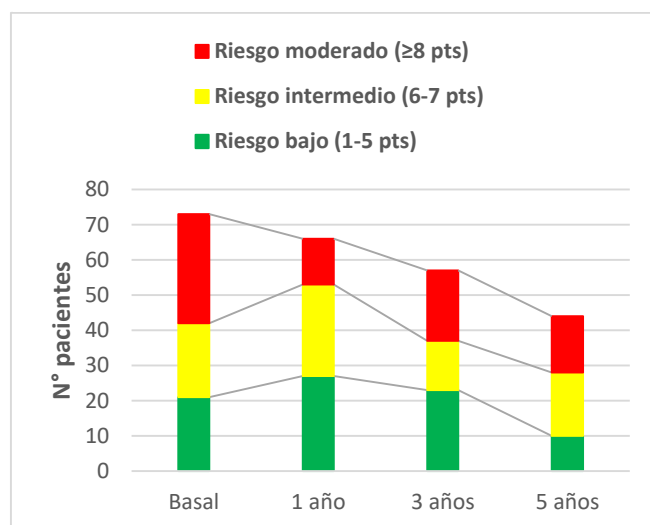
**Gráfico 3. Evolución del sistema REVEAL**



**Gráfico 4. Evolución del sistema REVEAL 2.0**



**Gráfico 5. Evolución del sistema REVEAL Lite 2**



También llamó la atención la **mejoría notable de los pacientes al año del diagnóstico de la HAP** (muchos con riesgo inicial alto pasaron a categorías inferiores). Esto puede explicarse por el diagnóstico oportuno e inicio precoz de tratamiento que intentamos aplicar en estos pacientes en nuestro instituto, debido a su alto riesgo de mortalidad. Este hecho se muestra en la **tabla 10**.

**Tabla 10. Cambios de las puntuaciones de 3 sistemas de estratificación de riesgo de pacientes con HAP.**

SER	Puntuación basal <sup>a</sup>	Puntuación al año <sup>a</sup>	Cambio promedio (IC 95%)	Valor de p
<b>REVEAL*</b>				
Total (n=66)	<b>7.2 ± 2.1</b>	<b>6.5 ± 1.8</b>	<b>-0.7</b> (-1.1, -0.3)	<b>&lt;0.01</b>
Vivos (n=49)	6.9 ± 2.2	6.2 ± 1.7	-0.7 (-1.2, -0.2)	<b>&lt;0.01</b>
Muertos (n=17)	8.1 ± 1.3	7.4 ± 1.6	-0.7 (-1.5, 0.1)	0.08
<b>REVEAL 2.0*</b>				
Total (n=66)	<b>7.1 ± 2.5</b>	<b>6.4 ± 2.1</b>	<b>-0.7</b> (-1.2, -0.1)	<b>0.02</b>
Vivos (n=49)	6.7 ± 2.7	6.1 ± 2.1	-0.6 (-1.3, 0.1)	0.08
Muertos (n=17)	8.1 ± 1.6	7.4 ± 2.1	-0.8 (-1.8, 0.3)	0.13
<b>REVEAL Lite 2*</b>				
Total (n=66)	<b>6.7 ± 2.2</b>	<b>6.1 ± 1.9</b>	<b>-0.6</b> (-1.1, -0.1)	<b>0.03</b>
Vivos (n=49)	6.4 ± 2.4	5.9 ± 1.9	-0.4 (-1.1, 0.2)	0.15
Muertos (n=17)	7.7 ± 1.2	6.8 ± 1.7	-0.9 (-1.9, 0.1)	0.06

<sup>a</sup>Los valores son presentados en media y desviación estándar.  
<sup>\*</sup>La totalidad de puntos posibles en el REVEAL, REVEAL 2.0 y REVEAL Lite 2 son: 22, 23 y 14 puntos, respectivamente.

Las puntuaciones al año fueron menores a las basales ( $p < 0.05$ ) en los SER considerando todos los pacientes calificados, y sólo en el grupo de pacientes vivos del sistema REVEAL también hubo diferencias estadísticamente significativas. Además, claramente **el puntaje más alto fue en los pacientes muertos > total > vivos** ( $p = 0.02$ ).

**Tabla 11. Cambios de las variables que conforman los sistemas de estratificación de riesgo de pacientes con HAP.**

Variable	n	Valor basal <sup>a</sup>	Valor al año <sup>a</sup>	Cambio promedio (IC 95%)	Valor de p
<b>Tasa de filtrado glomerular estimada</b> (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	55	<b>91 ± 21</b>	<b>83 ± 23</b>	<b>-8</b> (-12.7, -2.5)	<b>&lt;0.01</b>
<b>Clase funcional NYHA/OMS*</b>	66	<b>2.1 ± 0.6</b>	<b>1.9 ± 0.6</b>	<b>-0.2</b> (-0.3, -0.1)	<b>0.04</b>
<b>Presión arterial sistólica</b> (mmHg)	66	115 ± 14	111 ± 13	-4 (-7.3, 0.3)	0.08
<b>Frecuencia cardiaca</b> (lpm)	66	<b>89 ± 18</b>	<b>78 ± 11</b>	<b>-11</b> (-16.5, -5.5)	<b>&lt;0.01</b>
<b>Caminata de 6 minutos</b> (m)	48	<b>324 ± 91</b>	<b>347 ± 86</b>	<b>23</b> (4.8, 41.7)	<b>&lt;0.01</b>
<b>NT-proBNP</b> (ng/L)	35	<b>2298 ± 2231</b>	<b>3696 ± 3510</b>	<b>1398</b> (180, 2616)	<b>0.05</b>

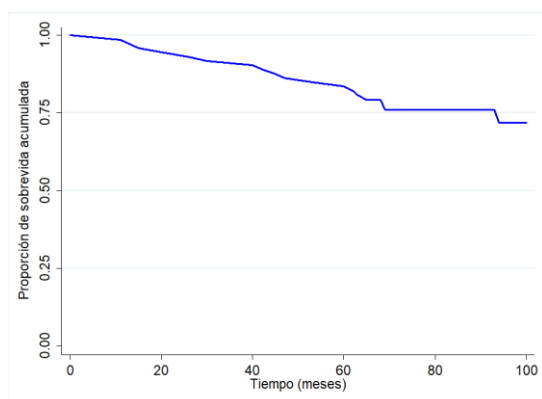
<sup>a</sup>Los valores son presentados en media y desviación estándar.  
<sup>\*</sup>Considerada como variable continua.

Estas puntuaciones más bajas del REVEAL al año concuerdan con la **mejoría de la clase funcional, menor frecuencia cardiaca y mayor distancia recorrida en la caminata de**



**6 minutos**; sin embargo, también resultaron significativas la menor tasa de filtrado glomerular y el mayor valor de NT-proBNP al año, datos que no coinciden con el menor puntaje REVEAL de los pacientes (quizás debido a un sesgo de selección porque la mayoría de datos con los que se contó eran de pacientes fallecidos, valores peores que los de los pacientes vivos)(**tabla 11**).

**Gráfico 6. Curva de supervivencia global de Kaplan-Meier**



La supervivencia global al término del protocolo fue del **74%** (**gráfico 6**). Las curvas de supervivencia de Kaplan-

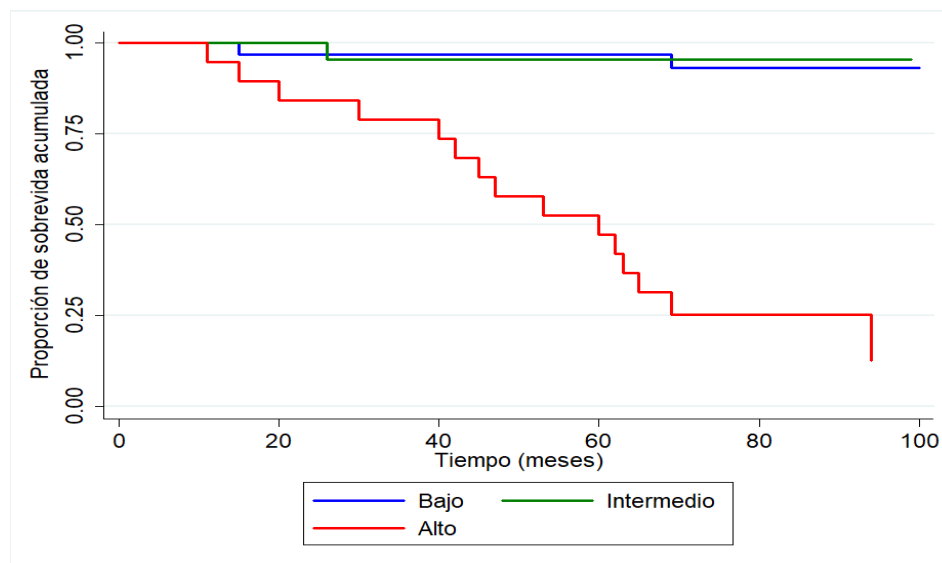
Meier a 100 meses de los distintos SER de pacientes con HAP se muestran en los **gráficos 7-10**. No se pudo evidenciar una clara separación del riesgo entre cada estrato dentro del sistema (debido quizás a un sesgo de selección por la muestra pequeña de pacientes).

Los resultados de los cocientes de riesgos instantáneos y el índice c para la supervivencia a 1 año se presentan en la **Tabla 12**.

**Tabla 12. Hazard Ratios e índices de concordancia para estimación de mortalidad a 1 año de pacientes con HAP.**

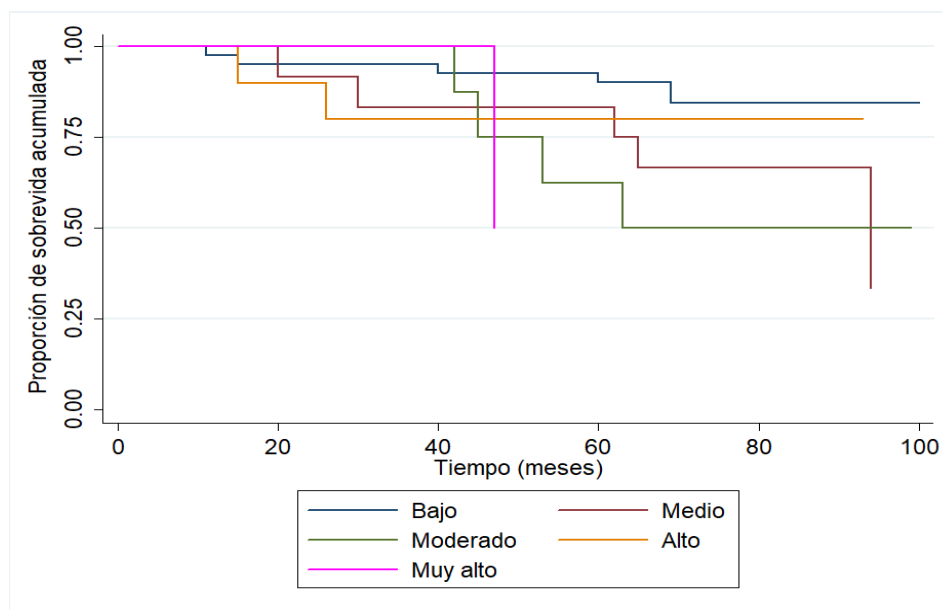
SER/Grupo de riesgo	Número de pacientes (%)	HR (IC 95%) comparado con grupo de bajo riesgo	Índice C (IC 95%)
<b>Sistema ESC/ERS 2015</b>	<b>73</b>		
Bajo	32 (44)	7.06 (2.79 – 17.84)	<b>0.37</b>
Intermedio	22 (30)		
Alto	19 (26)		
<b>REVEAL</b>	<b>73</b>		
Bajo (1-7 pts)	41 (56)	0.89 (0.49 – 1.63)	<b>0.38</b>
Medio (8 pts)	12 (16)		
Moderado (9 pts)	8 (11)		
Alto (10 - 11 pts)	10 (14)		
Muy alto (≥12 pts)	2 (3)		
<b>REVEAL 2.0</b>	<b>73</b>		
Bajo (1-6 pts)	28 (38)	0.91 (0.26 – 3.2)	<b>0.35</b>
Intermedio (7-8 pts)	24 (33)		
Moderado (≥9 pts)	21 (29)		
<b>REVEAL Lite 2</b>	<b>73</b>		
Bajo (1-5 pts)	21 (29)	1.75 (0.53 – 5.70)	<b>0.33</b>
Intermedio (6-7 pts)	21 (29)		
Moderado (≥8 pts)	31 (42)		

**Gráfico 7. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier por el sistema ESC/ERS 2015 para HAP**



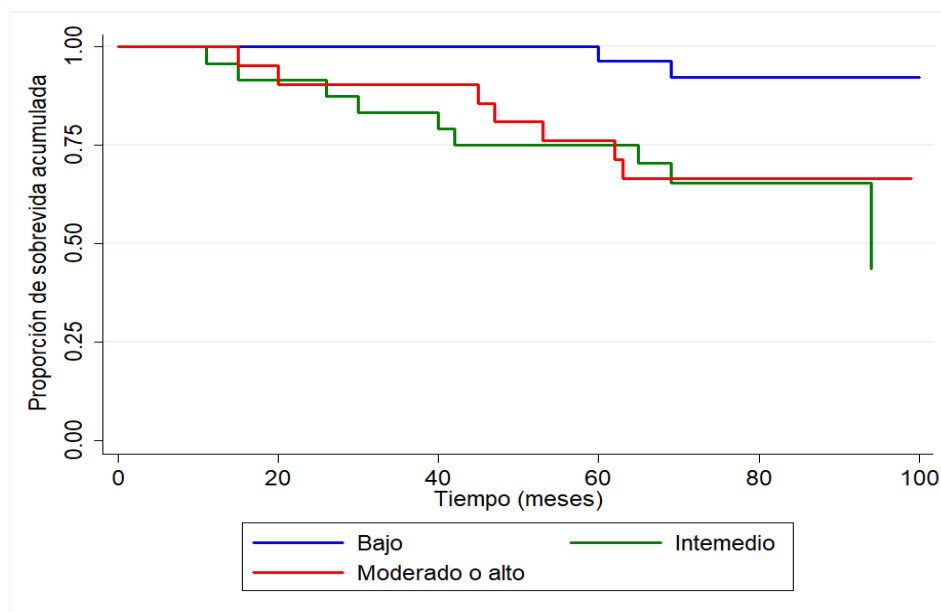
	Pacientes vivos					
	Basal	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años
Riesgo bajo	32	32	31	31	31	30
Riesgo intermedio	22	22	22	21	21	21
Riesgo alto	19	18	16	15	11	3

**Gráfico 8. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier por el sistema REVEAL para HAP**



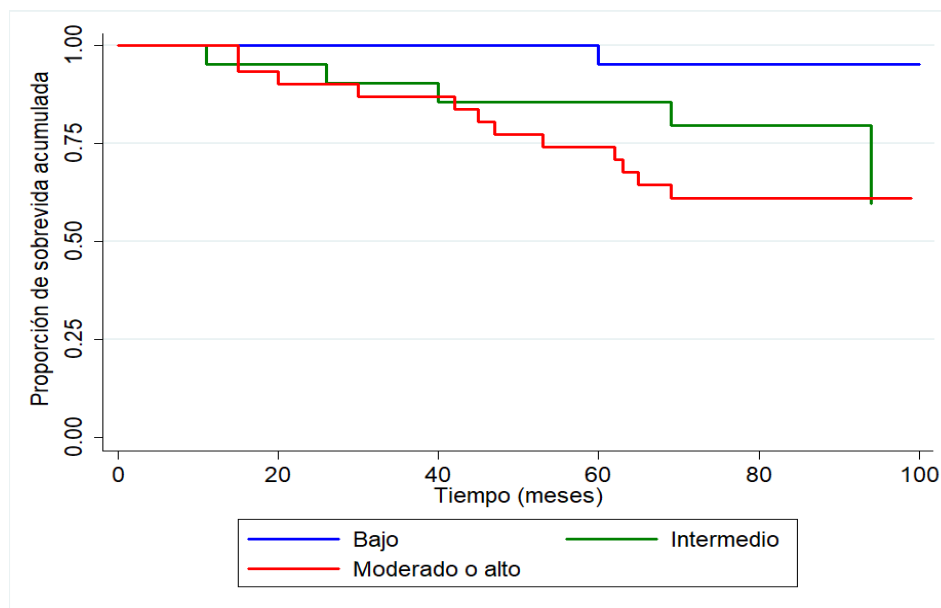
	Pacientes vivos					
	Basal	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años
Bajo (1-7 pts)	41	40	39	39	38	34
Medio (8 pts)	12	12	11	10	10	7
Moderado (9 pts)	8	8	8	8	6	4
Alto (10 - 11 pts)	10	10	9	8	8	8
Muy alto ( $\geq 12$ pts)	2	2	2	2	1	1

**Gráfico 9. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier por el sistema REVEAL 2.0 para HAP**

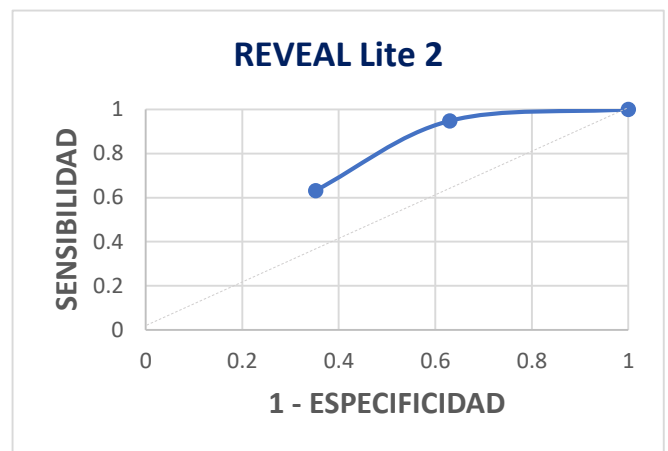
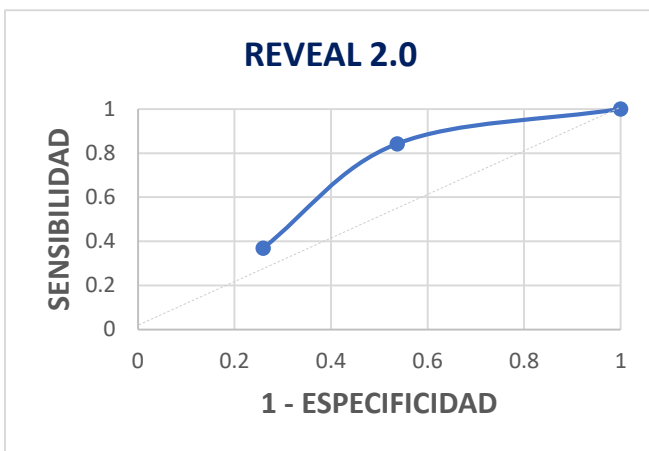
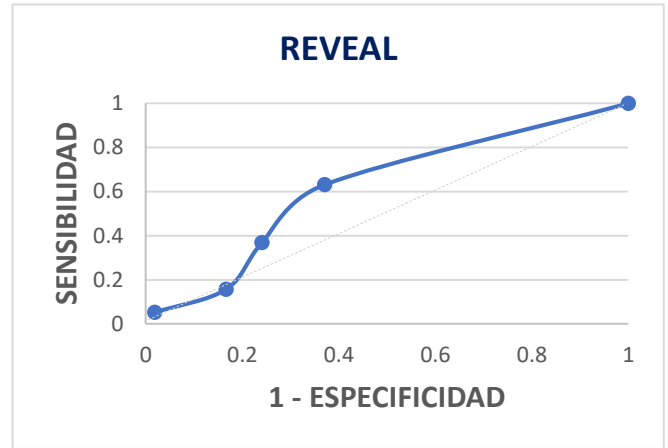
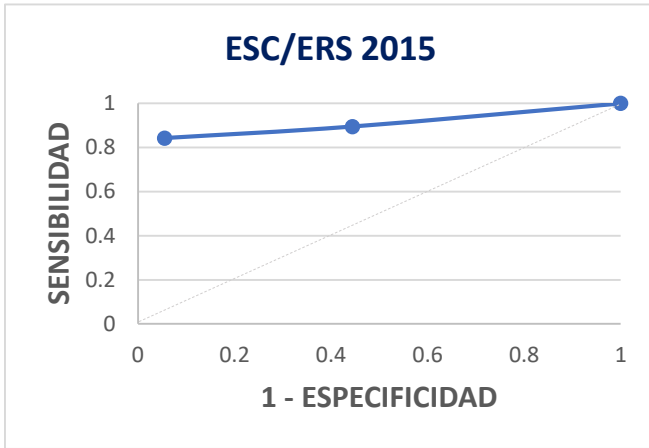


	Pacientes vivos					
	6 meses	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años
Bajo (1-6 pts)	28	28	28	28	28	25
Intermedio (7-8 pts)	24	23	22	20	18	15
Moderado ( $\geq 9$ pts)	21	21	19	19	17	14

**Gráfico 10. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier por el sistema REVEAL Lite 2 para HAP**



	Pacientes vivos					
	6 meses	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años
Bajo (1-5 pts)	21	21	21	21	21	20
Intermedio (6-7 pts)	21	20	20	19	18	15
Moderado ( $\geq 8$ pts)	31	31	28	27	24	19



## 10. DISCUSIÓN

---

Nuestro estudio tiene la limitante de contar con una muestra pequeña de pacientes (73 cumplieron con los criterios de inclusión) en comparación con las grandes cohortes mundiales como REVEAL (2529 pacientes)<sup>5,6</sup>, COMPERA (1588 pacientes)<sup>9</sup> y cohorte de HAP de Australia-Nueva Zelanda (1011 pacientes)<sup>25</sup>. En cuanto a las características demográficas iniciales, llama la atención que nuestros pacientes son más jóvenes: promedio de 39 años vs 50 o más de las otras poblaciones; hecho también encontrado por Sandoval et al en el único estudio mexicano de la década de los noventa (media de 22 años)<sup>6,20,25,26</sup>. Lo que sí coincide es en la mayor prevalencia en el sexo femenino (88% vs. 63 – 78 – 80% de las otras cohortes) y la mayor frecuencia de la etiología idiopática de la HAP, (67% vs. 41 – 46 – 50%).

Resultó diferente la clase funcional NYHA/OMS que en nuestro trabajo fue la II (en los otros estudios fue la III). Fueron similares los valores de presión arterial sistólica, frecuencia cardiaca y caminata de 6 minutos, a diferencia del NT-proBNP que fue más alto en nosotros: 2164 ng/L de promedio vs. 1400 ng/L.

Los factores asociados a peor pronóstico resultaron ser la HAP asociada a colagenopatía, cierto grado de insuficiencia renal y menos distancia recorrida en la prueba de caminata de 6 minutos. Pero ni la edad, sexo, clase funcional NYHA/OMS ni el valor NT-proBNP se asociaron a mortalidad en este trabajo (por ejemplo, en el FPHN el sexo masculino se asoció con un riesgo 2.6 veces mayor de muerte<sup>10,13</sup> y en el REVEAL la edad mayor de 60 años representó un mayor riesgo).<sup>5,6</sup>

En cuanto a la mortalidad, la tasa global en este estudio fue del 26%. Lamentablemente, al validar los modelos de estratificación de riesgo en nuestros pacientes, estos fueron incapaces de predecir mortalidad, hecho dado por las cifras tan discordantes de las tasas a 1, 3 y 5 años como se muestra a continuación.

REVEAL. Supervivencia a uno, tres y cinco años en concordancia al nivel de riesgo fueron: bajo (97, 95 y 83%), medio (100, 83 y 58%), moderado (100, 100 y 50%), alto (100, 80 y 80%) y muy alto (100, 100 y 50%), respectivamente.

REVEAL 2.0. Supervivencia a uno, tres y cinco años en concordancia al nivel de riesgo fueron: bajo (100, 100 y 89%), intermedio (96, 83 y 62%) y moderado (100, 90 y 67%), respectivamente.

REVEAL Lite 2. Supervivencia a uno, tres y cinco años en concordancia al nivel de riesgo fueron: bajo (100, 100 y 95%), intermedio (95, 90 y 71%) y moderado (100, 87 y 61%), respectivamente.

ESC/ERS, la supervivencia a uno, tres y cinco años en concordancia al nivel de riesgo fueron: bajo (100, 97 y 94%), intermedio (100, 95 y 95%) y alto (95, 79 y 16%), respectivamente.

## 11. CONCLUSIONES

---

La hipertensión arterial pulmonar continúa siendo una enfermedad con alta morbilidad y mortalidad. Hasta el día de hoy no existe un solo marcador de riesgo que por sí solo aporte información pronóstica importante para la toma de decisiones terapéuticas, por lo tanto, la estratificación de riesgo es la piedra angular de la valoración del paciente con HAP, para poder establecer la mejor opción terapéutica que repercuta de forma directa en la sobrevida del paciente. Su tratamiento ha presentado una drástica evolución en los últimos años, con tendencia a utilizar terapia doble desde el inicio de tratamiento y modificándose acorde al riesgo en que cataloguemos al paciente. Para ello existen diferentes calculadoras de estratificación de riesgo, sin embargo, hasta ahora ninguna había sido validada en población mexicana, este estudio representa el primero en un centro de experiencia en el país, y permite validar las diferentes estratificaciones de riesgo en nuestra población, teniendo en cuenta que además de estos parámetros se deba seguir la función del ventrículo derecho, como un marcador más de respuesta al tratamiento específico.

---

### **13. LIMITACIONES**

---

El desarrollo del presente trabajo mostró algunas limitaciones al tratarse de un estudio retrospectivo con recopilación de datos de expedientes clínicos que dió como resultado un posible sesgo de selección de pacientes. De igual forma no se incluyeron todos los subgrupos de HAP.

La segunda limitante fue el seguimiento de los pacientes, debido a que nuestro instituto es un centro de referencia nacional, algunos de los pacientes sólo contaban con valoración inicial y el seguimiento se hacía vía telefónica, de igual forma el seguimiento a los 3 y 5 años claramente se encuentra mermado, ya sea por la no asistencia o porque aún no se encuentran en ese periodo posterior a su diagnóstico.

No todos los pacientes contaban con las variables completas en cada una de sus consultas para poder realizar la estratificación completa. El costo de la realización de ecocardiograma y de la determinación de niveles de NT-proBNP representa una limitante clara para su estratificación.

Es difícil poder aplicar todas las variables de los calculadores en la práctica habitual, sobretodo en hospitales generales que no son centros de referencia y que no cuentan con los estudios de gabinete necesarios, por eso es de suma importancia otorgarle un peso más alto a las variables clínicas, las cuales en este caso al ser tomadas del expediente clínico son medidas subjetivas.

---

### 13. BIBLIOGRAFÍA

---

1. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, Williams PG, Souza R. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019 Jan 24;53(1):1801913.
2. McGoon MD, Benza RL, Escribano-Subias P, Jiang X, Miller DP, Peacock AJ, et al. Pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:D51–9.
3. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. Guía ESC/ERS 2015 sobre diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. *Revista Española de Cardiología* 2016, 69(2), 177.e1–177.e62.
4. Guignabert C, Dorfmüller P. Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension. *Semin Respir Crit Care Med* 2013;34:551–9.
5. Benza RL, Gomber-Maitland M, Miller DP, et al. The REVEAL Registry risk score calculator in Patients newly diagnosed with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2012; 141:354.
6. Benza RL, Miller DP, Foreman AJ, Frost AE, Badesch DB, Benton WW, McGoon MD. Prognostic implications of serial risk score assessments in patients with pulmonary arterial hypertension: a Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL) analysis. *J Heart Lung Transplant* 2015;34: 356-361.
7. Chakinala MM, Coyne DW, Benza RL, Frost AE, McGoon MD, Hartline BK, Frantz RP, Selej M, Zhao C, Mink DR, Farber HW. Impact of declining renal function on outcomes in pulmonary arterial hypertension: a REVEAL registry analysis. *J Heart Lung Transplant* 2018; 37: 696-705.
8. Kylhammar D, Kjellström B, Hjalmarsson C, Jansson K, Nisell M, Söderberg S, et al. A comprehensive risk stratification at early follow-up determines prognosis in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(47):4175-4181.
9. Hoeper MM, Kramer T, Pan Z, Eichstaedt CA, Spiesshoefer J, Benjamin N, et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. *Eur Respir J*. 2017;50(2):1700740.
10. Boucly A, Weatherald J, Savale L, Jaïs X, Cottin V, Prevot G, Picard F, de Groote P, Jevnikar M, Bergot E, Chaouat A, Chabanne C, Bourdin A, Parent F, Montani D, Simonneau G, Humbert M, Sitbon O. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2017; 50:1700889.
11. Sandoval Zarate, Julio, Jerjes-Sanchez, Carlos, Ramirez-Rivera, Alicia, Pulido Zamudio, Tomas, Gutierrez-Fajardo, Pedro, Elizalde Gonzalez, Jose, Seoane Garcia De Leon, Mario, Beltran Gamez, Miguel, Moreno Hoyos Abril, Francisco, Parra Michel, Rodolfo, & Garcia Aguilar, Humberto. (2017). Mexican registry of pulmonary hypertension REMEHIP. *Archivos de cardiología de México*, 87(1), 13-17.
12. Cogswell R, Pritzker M, De Marco T. Performance of the REVEAL pulmonary arterial hypertension prediction model using noninvasive and routinely measured parameters. *J Heart Lung Transplant* 2014; 33:382–387.
13. Humbert M, Sitbon O, Yaïci A, et al. French Pulmonary Arterial Hypertension Network Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2010; 36:549–555.
14. Galiè N, Palazzini M, Manes A. Pulmonary arterial hypertension: from the kingdom of the near dead to multiple trial meta-analyses. *Eur Heart J*. 2010;31(17): 2080-86.



15. Liu HL, Chen XY, Li JR, Su SW, Ding T, Shi CX, et al. Efficacy and safety of pulmonary arterial hypertension-specific therapy in pulmonary arterial hypertension: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest*. 2016;150(2):353-66.
16. Benza RL, Miller DP, Barst RJ, et al. An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL Registry. *Chest* 2012; 142:448.
17. Van de Veerdonk MC, Marcus JT, Westerhof N, de Man FS, Boonstra A, Heymans MW, et al. Signs of right ventricular deterioration in clinically stable patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2015;147:1063-71.
18. Weatherald, J., Boucly, A., & Sitbon, O. (2018). Risk stratification in pulmonary arterial hypertension. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 24(5), 407–415.
19. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991; 115:343–349.
20. Sandoval J, Bauerle O, Palomar A, Gómez A, Martínez-Guerra ML, Beltrán M, Guerrero ML. Survival in primary pulmonary hypertension. Validation of a prognostic equation. *Circulation*. 1994 Apr;89(4):1733-44.
21. Benza RL, Kanwar MK, Raina A, Scott JV, Zhao CL, Selej M, Elliott CG, Farber HW. Development and Validation of an Abridged Version of the REVEAL 2.0 Risk Score Calculator, REVEAL Lite 2, for Use in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest*. 2021 Jan;159(1):337-346.
22. Xanthouli P, Koegler M, Marra AM, Benjamin N, Fischer L, Eichstaedt CA, Harutyunova S, Nagel C, Grünig E, Egenlauf B. Risk stratification and prognostic factors in patients with pulmonary arterial hypertension and comorbidities a cross-sectional cohort study with survival follow-up. *Respir Res*. 2020 May 24;21(1):127.
23. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Elliott CG, et al. Predicting Survival in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension: The REVEAL Risk Score Calculator 2.0 and Comparison With ESC/ERS-Based Risk Assessment Strategies. *Chest* 2019; 156(2):323-337.
24. Sitbon O, Benza RL, Badesch DB, Barst RJ, Elliott CG, Gressin V, Lemarié JC, Miller DP, Muros-Le Rouzic E, Simonneau G, Frost AE, Farber HW, Humbert M, McGoon MD. Validation of two predictive models for survival in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2015;46: 152-164.
25. Anderson JJ, Lau EM, Lavender M, et al. Retrospective Validation of the REVEAL 2.0 Risk Score With the Australian and New Zealand Pulmonary Hypertension Registry Cohort. *Chest* 2020; 157:162.