



Revista Clínica Española

www.elsevier.es/rce



ORIGINAL

Importancia pronóstica de la hipertensión pulmonar en insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada

F.J. Carrasco-Sánchez^{a,*}, E. Ortiz-López^a, L. Galisteo-Almeda^b, C. Camacho-Vázquez^c, C. Ruiz-Frutos^d y E. Pujol-De La Llave^a

^aUnidad de Gestión Clínica Medicina Interna, Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva, España

^bServicio de Laboratorio, Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva, España

^cDepartamento de Biología Ambiental y Salud Pública, Universidad de Huelva, Huelva, España

^dServicio de Cardiología, Laboratorio Ecocardiografía, Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva, España

Recibido el 5 de febrero de 2010; aceptado el 17 de abril de 2010

Disponible en Internet el 19 de septiembre de 2010

PALABRAS CLAVE

Hipertensión pulmonar;
Presión sistólica pulmonar;
Insuficiencia cardiaca;
Fracción eyección preservada;
Mortalidad

Resumen

Objetivos: La hipertensión pulmonar (HP) es una complicación frecuente en insuficiencia cardiaca (IC). Sin embargo, su impacto no está bien establecido en insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada (ICFEP). El objetivo principal del estudio es conocer el valor pronóstico de la HP en pacientes hospitalizados por ICFEP.

Pacientes y métodos: Estudio observacional y prospectivo de pacientes hospitalizados por ICFEP (fracción de eyección del ventrículo izquierdo [FEVI] >45%). Se definió HP por una presión arterial sistólica pulmonar (PASP) >35 mmHg medido por el gradiente de regurgitación tricuspídea añadido a la presión auricular. La variable resultado fue un evento compuesto de mortalidad total y/o ingreso hospitalario por IC durante un seguimiento de 1 año. Para valorar diferencias en el seguimiento se realizó una curva de Kaplan-Meier y posteriormente se estimó riesgo ajustado mediante una regresión de Cox. **Resultados:** Un total de 218 pacientes completaron el periodo de seguimiento, de los que 56 (26,7%) tenían una PASP >35 mmHg. La incidencia del evento combinado fue en 126 pacientes (57,8%) y la mortalidad en 70 pacientes (32,1%). El estudio de supervivencia mostró diferencias pronósticas en el grupo de HP tanto para la variable resultado combinada (Log Rank <0,001) como para la mortalidad total (log Rank 0,019). El riesgo ajustado para los pacientes con HP fue de 2,03 (IC 95%: 1,39–2,96; p<0,001) para el evento combinado y de 1,84 (IC 95%: 1,11–3,03; p=0,017) para la mortalidad total.

Conclusiones: La hipertensión pulmonar (PASP >35 mmHg) medida por métodos no invasivos es un marcador robusto e independiente de mal pronóstico en pacientes hospitalizados por IC con fracción eyección preservada o ligeramente deprimida.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

*Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: fjcarrascos@telefonica.net, franciscoj.carrasco.sspa@juntadeandalucia.es (F.J. Carrasco-Sánchez).

KEYWORDS

Pulmonary hypertension;
Pulmonary artery systolic pressure;
Heart failure;
Preserved ejection fraction;
Mortality

Prognostic importance of pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction

Abstract

Objectives: Pulmonary hypertension (PH) is a frequent complication in heart failure (HF). However, its impact factor in heart failure with preserved ejection fraction (HFPEF) is not well-known. This study has aimed to identify the prognostic value of PH in hospitalized patients with HFPEF.

Material and Methods: An observational and prospective trial of patients admitted due to HFPEF (LVEF >45%). Pulmonary hypertension was defined by Pulmonary artery systolic pressure (PASP) >35 mm Hg measured by the tricuspid regurgitation velocity plus atrial pressure. The primary endpoint was all-cause mortality and/or readmissions during 1-year follow-up. Kaplan-Meier survival curves and Cox regression were performed to identify adjusted hazard ratios (HR).

Results: A total of 218 patients completed the follow-up period, 56 patients (32.2%) had PASP >35 mm Hg. Primary endpoint was observed in 126 patients (57.8%) and 70 patients (32.2%) died. Kaplan-Meier survival curves showed increased significantly all-cause mortality and/or readmission in patients with PH (Log Rank <0.001) and mortality (Log Rank 0.019). Patients with PH were an increased adjusted risk for primary endpoint, HR 2.03 (CI 95%: 1.39–2.96; $p < 0.001$) and all-cause mortality, HR 1.84 (CI 95%: 1.11–3.03; $p = 0.017$).

Conclusions: Pulmonary hypertension (PASP >35 mm Hg) measured by non-invasive methods is a strong and independent predictor of an unfavorable outcome in patients hospitalized due to heart failure and normal or only mildly reduced ejection fraction.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La hipertensión pulmonar (HP) secundaria a insuficiencia cardiaca (IC), es una entidad conocida pero su desarrollo y gravedad es muy variable. Existen estudios que relacionan a la HP con la insuficiencia cardiaca con disfunción sistólica^{1,2}, aunque en estadios muy avanzados puede ser discutible el papel predictor de mal pronóstico³. Solamente algunos trabajos recientes estudian la relación de la HP en la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada (ICFEP)^{4,5}. En presencia de fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) conservada, el desarrollo de HP venosa está asociado con la intensidad de la disfunción diastólica izquierda como puede observarse en los pacientes con estenosis aórtica y FEVI normal⁶. Con el conocimiento actual, la HP parece ser una entidad frecuente en pacientes con edad avanzada⁷. La prevalencia y gravedad de la HP en ICFEP de la población general ha quedado establecida en recientes trabajos clínicos⁵. Sin embargo, el papel de la medida rutinaria con objetivos pronósticos de la presión pulmonar no está bien definido en pacientes hospitalizados por agudización clínica, y aún menos, si esta medición se realiza por métodos no invasivos. La alta prevalencia de la ICFEP en las hospitalizaciones junto a una elevadísima comorbilidad⁸, unido a las limitaciones terapéuticas demostradas en esta entidad clínica⁹, hacen necesario la búsqueda de nuevas estrategias de investigación focalizadas en dianas terapéuticas alternativas, siendo la HP una línea de trabajo esperanzadora. Para ello, tenemos que conocer previamente las implicaciones pronósticas que la HP pudiera tener en los pacientes con ICFEP en sus diferentes situaciones clínicas.

El objetivo de nuestro trabajo fue averiguar el impacto pronóstico, evaluado por mortalidad y/o reingresos por IC,

de la presencia de HP, medida por métodos no invasivos, en pacientes hospitalizados por IC con fracción de eyección normal o ligeramente deprimida. Además, determinar de forma específica si esta relación es independiente de otras causas subyacentes de HP, especialmente la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Se definió HP como una presión arterial sistólica pulmonar (PASP) mayor de 35 mmHg evaluada de forma indirecta por ecocardiografía-doppler, y pretendimos además valorar si la medición no invasiva de la PASP obtenida en situaciones clínicas reales, es útil para encontrar diferencias pronósticas relevantes.

Pacientes y métodos

Estudio observacional y prospectivo de pacientes mayores de 18 años hospitalizados de forma consecutiva por insuficiencia cardiaca en el Hospital Juan Ramón Jiménez de Huelva (Andalucía, España) entre septiembre de 2007 y agosto de 2008. Los criterios diagnósticos de insuficiencia cardiaca fueron los propuestos en las guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología consistentes en signos y síntomas de insuficiencia cardiaca y presencia de alguna anomalía estructural o funcional añadida⁹. Además, se requirieron unos niveles séricos del Propéptido Natriurético N-terminal de tipo B (NT-proBNP) mayores de 1.000 pg/l al ingreso. Así pues, fueron incluidos tanto pacientes con diagnóstico inicial de IC, como pacientes con IC crónica agudizada.

Las variables demográficas y clínicas fueron evaluadas por los investigadores durante el ingreso índice. Las variables analíticas fueron centralizadas en nuestro laboratorio con muestras extraídas en las primeras 48 h tras la admisión.

¿Qué sabemos?

La insuficiencia cardiaca diastólica representa una importante causa de hipertensión pulmonar. No se conoce la implicación pronóstica que la hipertensión pulmonar puede tener en los pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección preservada.

¿Qué aporta este estudio?

El 35% de los pacientes ingresados con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada tuvieron una presión pulmonar sistólica superior a 35 mmHg determinada mediante ecocardiografía. La presencia de hipertensión pulmonar se asoció a un mayor riesgo de hospitalización y muerte tras un año de seguimiento.

Los Editores

La función renal fue medida por los niveles de creatinina plasmática y la estimación del filtrado glomerular (eFG) por la ecuación de MDRD-4 (*Modification of Diet in Renal Disease*) simplificada ($186,3 \times \text{creatinina plasmática}^{-1,154} \times \text{edad}^{-0,203}$; la corrección para las mujeres fue 0,742 y/o 1,210 para afroamericanos). La disfunción renal se definió como una $\text{eFG} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, consistente con el estadio 3 o mayor de la enfermedad renal crónica¹⁰. El manejo clínico de los pacientes durante la hospitalización y las recomendaciones tras el alta fueron a criterio de los clínicos responsables. Se evaluaron los grupos terapéuticos del área cardiovascular prescritos al alta, excluyéndose en el análisis los pacientes fallecidos en el ingreso índice.

Para la determinación del NT-proBNP se utilizó Elecsys® 2010 proBNP II de Roche Diagnostics, Mannheim (Alemania). Se trata de una técnica de inmunoensayo por electroquimioluminiscencia para la determinación del péptido en analizadores automáticos Cobas.

Una ecocardiografía-doppler transtorácica fue realizada a todos los pacientes tras la estabilización clínica (6–8 días después de la admisión en urgencias). La FEVI se evaluó por la fórmula de Simpson, incluyéndose pacientes con FEVI >45%, que corresponden a una fracción de eyección preservada o solo ligeramente deprimida. A todos los pacientes en ritmo sinusal durante el procedimiento se les evaluó el patrón de llenado mitral como medida complementaria de la función diastólica.

Definición de hipertensión pulmonar

La presión arterial sistólica pulmonar (PASP) es igual a la presión sistólica del ventrículo derecho (PSVD) en ausencia de estenosis pulmonar. La PASP fue estimada usando ecocardiografía-doppler calculando el gradiente de presión en la regurgitación tricuspídea máxima (denominada v en m/s) durante la sístole, mediante la ecuación de Bernoulli, como $4v^2$, al que se le añadía una medida fija de la presión auricular derecha¹¹. Esta se fijó en 5 mmHg si el paciente no presentaba edemas periféricos y en 10 mmHg en aquellos pacientes en los que se objetivó edemas periféricos en el

momento de realizarse la ecocardiografía, es decir, tras la estabilización clínica². Definimos la presencia de HP como una PASP > de 35 mmHg. Estas estimaciones han sido bien correlacionadas con valores de mediciones invasivas mediante cateterización derecha con una sensibilidad del 0,79–1,00 y una especificidad del 0,6 a 0,98¹². Los pacientes sin insuficiencia tricuspídea se clasificaron como PASP normal (15 ± 5 mmHg). Los pacientes sin nitidez adecuada para la valoración doppler fueron excluidos.

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) fue definida por la presencia de un diagnóstico previo o bien durante una espirometría con un cociente FEV₁/FVC inferior a 0,7. La anemia se definió por los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS), es decir, hemoglobina (Hb) < 13 g/dl para los hombres y Hb < 12 g/dl para las mujeres. Consideramos hiponatremia un sodio plasmático < 134 meq/l.

Otras causas de exclusión fueron los pacientes con síndrome coronario agudo, tromboembolismo pulmonar (crónico o agudo descartado por el clínico responsable del enfermo), hipertensión pulmonar primaria o secundaria a patologías no cardíacas, valvulopatías con indicación de recambio valvular, bradicardias que precisaban tratamiento con dispositivos eléctricos, insuficiencia renal terminal en programa de diálisis, alteraciones tiroideas, situación clínica agónica, fallecimiento intrahospitalario antes de realizar ecocardiografía, ausencia de nitidez en la valoración del doppler de regurgitación tricuspídea, incluyendo la utilización de ecoponteadores, y la negativa a participar en el estudio.

El estudio fue aprobado por el comité ético local y la unidad de investigación del centro. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado.

Los eventos primarios a alcanzar en un periodo de seguimiento de un año se definieron por la combinación de mortalidad total y/o reingreso por insuficiencia cardiaca. Para obtener los datos de mortalidad y hospitalizaciones fueron revisados los sistemas electrónicos del centro. Esta información fue completada telefónicamente, especialmente en los pacientes que no habían tenido contacto con el centro sanitario durante el año de seguimiento, para conocer con exactitud la mortalidad y las hospitalizaciones en otras instituciones.

Análisis estadístico

Los datos descriptivos son presentados como porcentajes (%) para las variables categóricas y como media \pm desviación típica o mediana con su intervalo intercuartílico (percentil 25 y 75) para las cuantitativas. Mediante un test de Kolmogorov-Smirnov se comprobó normalidad de las variables cuantitativas. Las diferencias basales fueron contrastadas usando un T de Student o el test de U de Mann-Whitney para las variables cuantitativas, dependiendo si cumplían los criterios de normalidad, y el estadístico de Pearson Chi-cuadrado para las categóricas. Una curva de Kaplan-Meier se utilizó para el análisis inicial de comparación de la supervivencia. Seguidamente, todas las variables que alcanzaron una significación estadística < 0,1 en el análisis univariante se incluyeron en el modelo multivariante por pasos de regresión de Cox (estadístico Wald) para calcular riesgo ajustado y descubrir variables de confusión. Para el análisis estadístico empleamos el software SPSS version 16.0 para Windows (SPSS, Inc., Chicago, Illinois).

Resultados

De los 233 pacientes que fueron incluidos en el reclutamiento, 218 completaron el periodo de seguimiento, computando unas pérdidas del 6,5%. Un total de 56 pacientes (25,7%) tenían una PASP > 35 mmHg, definiendo el grupo de HP. La mediana (percentil 25 y 75) de la PASP en el grupo con HP fue de 48 (40,2–56) mmHg. Aproximadamente el 91% de los pacientes reclutados tenían una FEVI \geq 50%, la prevalencia de HP fue del 27,3% (53 pacientes). Las características basales demográficas, clínicas y analíticas de los grupos se presentan detalladamente en la **tabla 1**. Resaltar que los grupos son muy similares en todas las variables evaluadas, destacando que la presencia de cardiopatía hipertensiva era mayor en el grupo sin HP y la anemia más frecuente entre los pacientes con HP. Asimismo, la estancia media hospitalaria

del ingreso índice fue mayor en el grupo de HP. La presencia de fibrilación auricular fue del 61% por lo que la mayoría de los pacientes tenían un llenado mitral monofásico, pero el resto de los enfermos presentaron algún tipo de alteración del patrón de llenado mitral.

Tras concluir el periodo de seguimiento de 1 año, un total de 126 pacientes (57,8%) tuvieron un evento adverso, y 70 pacientes fallecieron (32,1%). Respecto a los pacientes con FEVI \geq 50%, 115 (57,5%) alcanzaron el evento combinado, y 66 pacientes (33%) fallecieron.

En el análisis de Kaplan-Meier la presencia de mortalidad y/o reingreso hospitalario fue mayor en el grupo de pacientes con PASP > 35 mmHg (Log Rank < 0,001), (**fig. 1**) igualmente la mortalidad se asoció con mayor frecuencia al grupo de HP (Log Rank 0,019) (**fig. 2**). Asimismo en el estudio por cuartiles, el aumento de la PASP se asoció a un aumento del evento

Tabla 1 Características basales demográficas y clínicas de la población

N=218	Hipertensión Pulmonar (HP) PASP \geq 35 mmHg (N=56)	Ausencia de HP PASP < 35 mmHg (N=162)	P valor
Edad (años)	75,7 \pm 7,81	75,5 \pm 9,0	0,75
Sexo (% Mujeres)	39 (69,6%)	92 (56,8%)	0,09
IMC (kg/m ²)	30,3 \pm 5,4	29,8 \pm 6,0	0,42
Hipertensión arterial	44 (78,6%)	138 (85,2%)	0,25
Diabetes mellitus	32 (57,1%)	83 (51,2%)	0,44
Dislipemia	21 (37,5%)	83 (51,2%)	0,07
Arteriopatía periférica	9 (16,1%)	14 (8,6%)	0,11
EPOC	20 (35,7%)	58 (35,8%)	0,99
Enf. Coronaria	11 (19,6%)	30 (18,5%)	0,85
Cardiopatía hipertensiva	23 (41,1%)	93 (57,4%)	0,03
Fibrilación auricular	37 (66,1%)	96 (59,3%)	0,36
Anemia	35 (62,5%)	79 (48,8%)	0,07
I renal (eFG < 60 ml/min/1,73 m ²)	32 (57,1%)	72 (44,4%)	0,10
NYHA III–IV	26 (46,4%)	60 (37,0%)	0,21
Estancia Media (días)	13,5 \pm 12,4	9,7 \pm 6,8	0,03
Llenado Mitral (%)			0,21
Retraso relajación	11 (19,6%)	48 (29,6%)	
Pseudonormal	6 (10,7%)	17 (10,5%)	
Restrictivo	2 (3,6%)	1(0,6%)	
Monofásico	37 (66,1%)	96 (59,3%)	
Tamaño Aurícula Izquierda (cm)	47,29 \pm 6,64	45,92 \pm 6,92	0,21
Tratamientos al alta (%)			
Diuréticos	53 (94,6%)	149 (92,0%)	0,50
ARA II	12 (21,4%)	35 (21,6%)	0,97
IECAS	33 (58,9%)	101 (62,3%)	0,65
Betabloqueantes	25 (44,6%)	79 (48,8%)	0,30
Antagonistas del calcio	18 (32,1%)	52 (32,1%)	0,99
Variables de laboratorio			
Creatinina plasmática (mg/dl)	1,22 (0,83–1,44)	1,00 (0,78–83,43)	0,28
eFG: MDRD-4 (ml/Kg/1,73 m ²)	56,0 (39,0–83,0)	64,1 (41,6–84,4)	0,15
Hemoglobina (mg/dl)	11,72 \pm 2,08	12,3 \pm 2,39	0,17
Sodio plasmático(mg/dl)	137,44 \pm 5,44	137,30 \pm 5,10	0,85
NT-proBNP (pg/ml)	4.277 (2.150–9.906)	3.329 (1.708–6.848)	0,11

Los resultados se expresan en número (%), mediana (percentiles 25–75) y media \pm desviación estándar.

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; eFG: estimación filtrado glomerular; IMC: índice de masa corporal; MDRD-4: Modification of Diet in Renal Disease; NT-proBNP: N-terminal pro péptido natriurético cerebral; NYHA: New York Heart Association; PASP: presión arterial sistólica pulmonar.

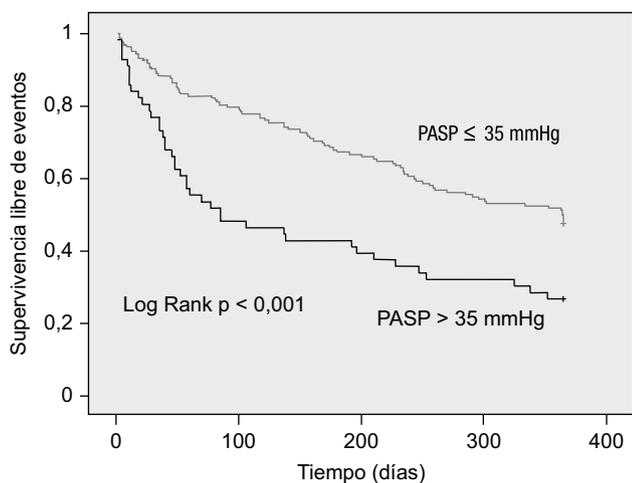


Figura 1 Curvas de Kaplan-Meier. Efecto en la supervivencia y/o reingresos en pacientes con hipertensión pulmonar (PASP > 35 mmHg, línea inferior), frente a pacientes con PASP ≤ 35 mmHg (línea superior) tras 1 año de seguimiento. Log Rank $p < 0,001$.

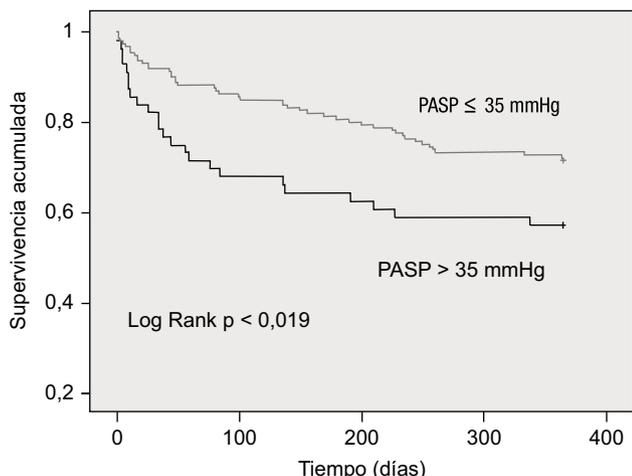


Figura 2 Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier. Efecto de la mortalidad total en pacientes con hipertensión pulmonar (PASP > 35 mmHg, línea inferior), frente a pacientes con PASP ≤ 35 mmHg (línea superior) tras 1 año de seguimiento. Log Rank $p < 0,019$.

combinado (Log Rank < 0,005) (fig. 3). Los resultados en pacientes con FEVI ≥ 50% son totalmente equiparables.

En el análisis multivariante mediante regresión de Cox, la HP se asoció con un hazard ratio ajustado (HR) de 2,03 (IC 95%: 1,39–2,96; $p < 0,001$) para el evento compuesto de mortalidad y/o reingreso hospitalario. La variable edad se categorizó en grupos de 10 años y la variable niveles plasmáticos de NT-proBNP se categorizó por la mediana 3.606 pg/ml (1.824–7.123). Otras variables asociadas de forma independiente fueron la edad con un HR para cada década de 1,35 (IC 95%: 1,06–1,71; $p < 0,015$), la hiponatremia con un HR de 1,61 (IC 95%: 1,11–2,33; $p < 0,011$) y los pacientes con eFG < 60 ml/min/1,73 m², con un HR de 1,71 (IC 95%: 1,20–2,45; $p < 0,003$) (tabla 2). Ninguna variable se comportó como factor de confusión.

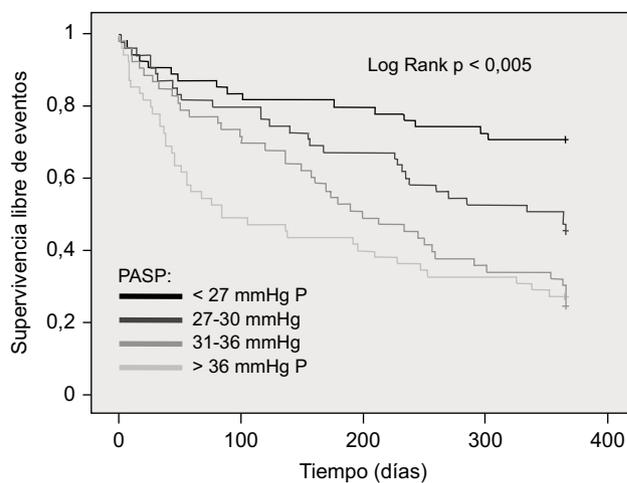


Figura 3 Curvas de Kaplan-Meier. Efecto en la supervivencia y/o reingresos por cuartiles de PASP: primer cuartil PASP < 27 mmHg (línea superior); segundo cuartil PASP 27–30 mmHg (línea media superior); tercer cuartil PASP 31–36 mmHg (línea media inferior); cuarto cuartil PASP > 36 mmHg (línea inferior). Log Rank $p < 0,005$.

Los tratamientos prescritos al alta, una vez excluidos los pacientes que no sobrevivieron el ingreso índice, no influyeron en la evolución clínica. Los patrones de llenado mitral no se relacionaron con las variables resultado.

Respecto a la mortalidad estudiada de forma aislada, la HP mantenía un HR ajustado de 1,84 (IC 95%; 1,11; $p = 0,017$). Igualmente las variables que se relacionaron con el evento compuesto, también se asociaron de forma independiente a la mortalidad total (tabla 3).

Discusión

En este primer trabajo de pacientes con ICFEP hospitalizados por agudización clínica y mediante técnicas no invasivas de medición de la PASP, la HP se comportó como un predictor independiente de mal pronóstico evaluado por mortalidad y/o nuevas hospitalizaciones, independientemente de la edad y de la coexistencia de EPOC.

En el estudio de los factores pronósticos de la ICFEP interesa el comportamiento de los pacientes no incluidos en los estudios de disfunción sistólica. Aunque el corte de una FEVI > 45% incluye pacientes con disfunción ligera, estos son manejados en el grupo de preservada. Las últimas guías de la ESC establecen una FEVI > 45–50% para definir ICFEP, probablemente por razones de manejo práctico⁹. De cualquier forma, el estudio de los pacientes con FEVI ≥ 50% no altera los resultados ni modifica nuestras conclusiones. Del mismo modo, encontramos una alta prevalencia de fibrilación auricular, que se explica por ser una causa muy frecuente de descompensación clínica en pacientes con ICFEP. La presencia de fibrilación auricular y una FEVI > 45% condicionan un manejo del paciente en el síndrome de la IC con FEVI normal.

Los pacientes afectados de ICFEP suelen tener edad avanzada y elevada comorbilidad como muestra el estudio de las características basales de la población y esto es

Tabla 2 Predictores de mortalidad y/o reingreso hospitalario al año de seguimiento

Variables	Univariante			Multivariante		
	HR	IC 95%	p valor	HR	CI 95%	p valor
Hipertensión pulmonar	2,01	1,38–2,92	<0,001	2,03	1,39–2,96	<0,001
Edad (grupo 10 años)	1,32	1,05–1,65	0,016	1,35	1,06–1,71	0,015
I. Renal (eFG < 60 ml/min/1,73)	1,91	1,34–2,33	<0,001	1,71	1,20–2,45	0,003
Hiponatremia (Na+ < 134 meq/l)	1,61	1,12–2,32	0,009	1,61	1,11–2,33	0,011
NT- proBNP > 3606 pg/ml (Me)	1,62	1,14–2,31	0,007			NS
Clase NYHA: III–IV	1,75	1,23–2,48	0,002			NS
EPOC	1,21	0,85–1,74	0,281			NS
Anemia (criterios OMS)	1,60	1,12–2,92	0,010			NS
Diabetes Mellitus	1,44	1,01–2,06	0,043			NS

Cálculo del riesgo ajustado mediante Regresión de Cox por pasos, se incluyen las variables con significación estadística <0,1 en el estudio univariante. Me (mediana).

eFG: estimación del filtrado glomerular por la ecuación de MDRD-4 (*Modification of Diet in Renal Disease*); EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. Anemia se define por los criterios de la OMS (Hb < 13 mg/dl en hombres y Hb < 12 mg/dl en mujeres); HR: Hazard Ratio; IC: intervalo de confianza; Na+: sodio plasmático; NT-proBNP, N-terminal pro péptido natriurético cerebral; NYHA: New York Heart Association.

Tabla 3 Predictores de mortalidad total al año de seguimiento

Variables	HR	CI 95%	p valor
Hipertensión pulmonar	1,84	1,11–3,03	0,017
Edad (grupo 10 años)	1,80	1,26–2,57	0,001
I. Renal (eFG < 60 ml/min/1,73)	1,91	1,16–3,13	0,010
Hiponatremia (Na+ < 134 meq/L)	1,78	1,10–2,88	0,019

Cálculo del riesgo ajustado mediante Regresión de Cox por pasos, se incluyen las variables con significación <0,1 en el estudio univariante.

eFG: estimación del filtrado glomerular por la ecuación de MDRD-4 (*Modification of Diet in Renal Disease*); HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; Na+, sodio plasmático.

consistente con otras series de pacientes hospitalizados con ICPEP^{8,13}. La presión arterial pulmonar parece aumentar con la edad como queda descrito en el trabajo de McQuillan et al¹⁴ que estimó rangos de normalidad entre 20 y 42 mmHg en mujeres y 21–43 mmHg en hombres y más recientemente por Lam et al¹⁵ que objetiva un incremento progresivo de la PASP, con un valor medio de 30 ± 5 mmHg entre 72 y 96 años. Estas consideraciones hacen que hayamos incluido pacientes en el grupo de HP cuando la presión de su arteria pulmonar pudiera ser normal para la edad. Sin embargo, el objetivo de nuestro trabajo no es tanto una correcta clasificación sino estudiar si el punto de corte aceptado por la comunidad científica tiene interés pronóstico en la entidad clínica que nos confiere. De hecho, el aumento de la presión arterial pulmonar, como objetivo secundario, ya se había comportado como predictor independiente de mortalidad en pacientes mayores con insuficiencia cardíaca por disfunción diastólica tras el primer ingreso hospitalario¹⁶.

Respecto a la utilización de una medida fija de la presión auricular dependiendo de la presencia de edemas periféricos tras estabilización clínica, nos basamos en el estudio de Kjaergaard et al², si bien aunque algunos trabajos recomiendan una medida fija de 5 mmHg¹⁵, otros utilizan una

medida fija de 10 mmHg¹⁴. Con vistas a reproductibilidad clínica sencilla en situaciones clínicas reales, la estimación de la presión auricular podría ser valorada por cualquier clínico en esta población de edad avanzada y con dificultades de acceso rutinario a la valoración de la variación del colapso de la cava.

La HP está asociada con la enfermedad pulmonar terminal, y estudios previos han estimado la prevalencia de HP en pacientes con EPOC en torno al 35%¹⁷. La función pulmonar se ve afectada en la IC por afectación de la ventilación y de la difusión que condiciona elevación de la presión auricular izquierda. Los pacientes con EPOC no deberían ser excluidos de los estudios de pacientes con IC, especialmente con fracción de eyección preservada, debido a que la EPOC suele estar presentes en pacientes con IC como comorbilidad, y viceversa. En nuestro estudio la prevalencia de EPOC fue del 30%, ligeramente mayor a las publicadas en estudios anteriores^{2,18}, que se estima en torno al 25%. Así pues, el valor pronóstico de la HP fue independiente de la presencia de EPOC en pacientes sintomáticos que precisaron hospitalización.

En consonancia con otros trabajos en ICPEP, la disfunción renal moderada-severa (estadio 3 y 4 de la enfermedad renal crónica) medida por la ecuación de MDRD-4 (eFG < 60 ml/min/1,73 m²) también se asoció de forma independiente al pronóstico desfavorable¹⁹. Se ha optado por la ecuación abreviada que no depende del peso corporal, normalmente incrementado en los estados congestivos de la agudización cardíaca²⁰. Del mismo modo, también los niveles de sodio plasmático parecen ser un predictor independiente de la mortalidad en pacientes con ICPEP, estos hallazgos son consistentes con estudios recientes diseñados para este fin²¹.

Aunque la prevalencia de la HP alcanzó el 25%, estaba lejos de la publicada por Lam et al⁵ que fue del 83% de una serie de 203 pacientes con ICPEP definida por FEVI ≥ 50% en situación de estabilidad clínica, de hecho los autores proponen que una PASP > 35 mmHg sería un criterio diagnóstico de ICPEP sobre pacientes hipertensos con un área bajo la curva 0,91 (p < 0,001) por encima de criterios ecocardiográficos de disfunción diastólica como la E/e'. Aunque estas afirmaciones

deberían demostrarse en estudios diseñados al efecto, tendrían extrema importancia debido a que las recomendaciones específicas publicadas para el diagnóstico de la ICFEP²², son difíciles de llevar a la práctica clínica diaria debido a la realidad asistencial de nuestros hospitales. Del mismo modo Kjaergaard et al², en pacientes con disfunción sistólica, publicaron en su serie una mediana de 39 mmHg (31–50) de presión sistólica del ventrículo derecho, que condiciona que más del 50% de los pacientes tengan > 35 mmHg de PASP.

Estas diferencias no parecen ser explicadas por el hecho del punto de corte de la FEVI, de hecho nuestra cohorte solamente tenía un 9% de pacientes con FEVI 46–50% y los resultados excluyendo a estos pacientes son similares. La baja incidencia de HP encontrada es un hecho difícil de explicar y que no comparten otros estudios. Respecto a este hecho quisiéramos comentar en primer lugar, que nuestro trabajo no deja de ser un estudio observacional con una muestra discreta y el azar puede haber jugado algún papel. En segundo lugar, la decisión de adoptar normalidad en pacientes sin insuficiencia tricuspídea pudiera haber infraestimado la prevalencia de HP. Sin embargo, la explicación más plausible a tener presente es el momento de realizar la ecocardiografía. Tras el tratamiento deplectivo intenso, es bien conocido, que los diuréticos bajan la precarga y disminuyen los valores medidos de la PASP. Este hecho fortalece nuestros hallazgos, en la medida de que a pesar de la relativa menor prevalencia la HP, esta se asoció de forma robusta e independiente al pronóstico desfavorable.

Respecto a la fisiopatología de la HP en la ICFEP algunos autores postulan que además del componente post-capilar debería haber un componente pre-capilar arterial que estaría condicionando la severidad de la HP en la ICFEP^{2,23}. Aunque esto también debería ser testado mediante estudios diseñados para tal fin, idealmente utilizando técnicas invasivas para medir la PASP.

El tratamiento específico de la ICFEP, más allá de un manejo fisiopatológico, no está bien establecido en la actualidad. De hecho, las guías de práctica clínica de numerosas sociedades científicas continúan dedicando unas líneas al tratamiento de la ICFEP⁹. La necesidad de investigar nuevas dianas terapéuticas en la ICFEP y la posibilidad de un componente pre-capilar añadido a la HP post-capilar podría abrir una nueva estrategia terapéutica. Sin embargo, los intentos de testar fármacos en la IC con función deprimida han fracasado hasta ahora. El uso de epoprostenol se asoció a un aumento de la mortalidad²⁴, y el darusentan, antagonista de los receptores de endotelina, no demostró beneficios respecto a la terapia estándar²⁵. Actualmente, parece esperanzador el uso de inhibidores de la 5-fosfodiesterasa, que mejoran el tono pulmonar y la función ventricular derecha, aumentando la capacidad funcional y la calidad de vida de los pacientes. El estudio RELAX (Phosphodiesterase-5 Inhibition to Improve Clinical Status an Exercise Capacity in Diastolic Heart Failure) actualmente en desarrollo nos esclarecerá estas hipótesis²⁶.

Las limitaciones de nuestro trabajo son las propias de un estudio observacional realizado en un solo centro. En primer lugar, no podemos excluir la presencia de factores de confusión no medidos que pudieran explicar los resultados de nuestras observaciones, y un relativo pequeño número de pacientes también podría dificultar la detección

de conclusiones firmes. En segundo lugar, la definición de preservada se realizó exclusivamente por la medida de la FEVI, evaluada por un solo ecocardiografista, y la presencia de fibrilación auricular o alteraciones del llenado mitral, no realizándose un estudio detallado de la función diastólica. En tercer lugar, la medida de la PASP por métodos indirectos no deja de ser una estimación. Teniendo en cuenta el tipo de población estudiada, edad avanzada y elevada comorbilidad, se buscó una medida sencilla y reproducible en la práctica clínica diaria. En cuarto lugar, aunque podamos estar clasificando pacientes en el grupo de HP por valores de PASP > 35 mmHg, cuando en realidad esta medida sea normal para determinadas edades, el objetivo de nuestro trabajo no fue conocer si una PASP de 35 mmHg es normal para una población de edad avanzada, sino dar sentido clínico pronóstico al punto de corte aceptado por la comunidad científica. Además, el riesgo se ajustó por grupos de edad cada 10 años, y esta variable no se comportó como confundente.

Conclusiones

La existencia de hipertensión pulmonar, definida como una PASP > 35 mmHg evaluada por métodos no invasivos y completada con una valoración clínica, se comporta como predictor pronóstico robusto e independiente de la mortalidad total y/o reingresos en pacientes hospitalizados con insuficiencia cardiaca agudizada y fracción de eyección preservada o ligeramente deprimida. Esta asociación pronóstica fue claramente independiente a la presencia de EPOC. Del mismo modo, y en consonancia con otros estudios, los grupos de edades más avanzados, la presencia de una eFG reducida y la hiponatremia también se asociaron de forma independiente al pronóstico desfavorable.

Agradecimientos

Nuestro agradecimiento a la Fundación Andaluza Beturia para la Investigación en Salud (FABIS) por su colaboración en la realización, diseño y análisis de este trabajo.

Bibliografía

1. Abramson SV, Burke JF, Kelly Jr JJ, Kitchen JG III, Dougherty MJ, Yih DF, et al. Pulmonary hypertension predicts mortality and morbidity in patients with dilated cardiomyopathy. *Ann Intern Med.* 1992;116:888–95.
2. Kjaergaard J, Akkan D, Iversen KK, Kjoller E, Kober L, Torp-Pedersen C, et al. Prognostic importance of pulmonary hypertension in patients with heart failure. *Am J Cardiol.* 2007;99:1146–50.
3. Khush KK, Tasissa G, Butler J, McGlothlin D, De MT. Effect of pulmonary hypertension on clinical outcomes in advanced heart failure: analysis of the Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness (ESCAPE) database. *Am Heart J.* 2009;157:1026–34.
4. Zakir RM, Al-Dehneh A, Maher J, Saric M, Berkowitz RL. Right ventricular failure in patients with preserved ejection fraction and diastolic dysfunction: an underrecognized clinical entity. *Congest Heart Fail.* 2007;13:164–9.
5. Lam CS, Roger VL, Rodeheffer RJ, Borlaug BA, Enders FT, Redfield MM. Pulmonary hypertension in heart failure with

- preserved ejection fraction: a community-based study. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1119–26.
6. Aragam JR, Folland ED, Lapsley D, Sharma S, Khuri SF, Sharma GV. Cause and impact of pulmonary hypertension in isolated aortic stenosis on operative mortality for aortic valve replacement in men. *Am J Cardiol*. 1992;69:1365–7.
 7. Shapiro BP, McGoon MD, Redfield MM. Unexplained pulmonary hypertension in elderly patients. *Chest*. 2007;131:94–100.
 8. Tribouilloy C, Rusinaru D, Leborgne L, Mahjoub H, Szymanski C, Houpe D, et al. In-hospital mortality and prognostic factors in patients admitted for new-onset heart failure with preserved or reduced ejection fraction: a prospective observational study. *Arch Cardiovasc Dis*. 2008;101:226–34.
 9. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail*. 2008;2388–442.
 10. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002;39:546–75.
 11. Sanz J, Fernández-Friera L, Moral S. Imaging Techniques and the Evaluation of the Right Heart and the Pulmonary Circulation. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:209–23.
 12. McGoon M, Gutterman D, Steen V, Barst R, McCrory DC, Fortin TA, et al. Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2004;126:145–345.
 13. Fitzgibbons TP, Meyer TE, Aurigemma GP. Mortality in diastolic heart failure: an update. *Cardiol Rev*. 2009;17:51–5.
 14. McQuillan BM, Picard MH, Leavitt M, Weyman AE. Clinical correlates and reference intervals for pulmonary artery systolic pressure among echocardiographically normal subjects. *Circulation*. 2001;104:2797–802.
 15. Lam CS, Borlaug BA, Kane GC, Enders FT, Rodeheffer RJ, Redfield MM. Age-associated increases in pulmonary artery systolic pressure in the general population. *Circulation*. 2009;119:2663–70.
 16. Perez de Isla L, Cañadas V, Contreras L, Almeria C, Rodrigo JL, Aubele AL, et al. Diastolic heart failure in the elderly: in-hospital and long-term outcome after the first episode. *Int J Cardiol*. 2009;134:265–70.
 17. Weitzenblum E, Hirth C, Ducolone A, Mirhom R, Rasaholinjanahary J, Ehrhart M. Prognostic value of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1981;36:752–8.
 18. Gustafsson F, Torp-Pedersen C, Brendorp B, Seibaek M, Burchardt H, Kober L. Long-term survival in patients hospitalized with congestive heart failure: relation to preserved and reduced left ventricular systolic function. *Eur Heart J*. 2003;24:863–70.
 19. Rusinaru D, Buiciuc O, Houpe D, Tribouilloy C. Renal function and long-term survival after hospital discharge in heart failure with preserved ejection fraction. *Int J Cardiol*. 2009.
 20. Levey AS, Greene T, Kusek JW, Beck GJ. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11:A08028.
 21. Rusinaru D, Buiciuc O, Leborgne L, Slama M, Massy Z, Tribouilloy C. Relation of serum sodium level to long-term outcome after a first hospitalization for heart failure with preserved ejection fraction. *Am J Cardiol*. 2009;103:405–10.
 22. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007;28:2539–50.
 23. Bouchard JL, Aurigemma GP, Hill JC, Ennis CA, Tighe DA. Usefulness of the pulmonary arterial systolic pressure to predict pulmonary arterial wedge pressure in patients with normal left ventricular systolic function. *Am J Cardiol*. 2008;101:1673–6.
 24. Califf RM, Adams KF, McKenna WJ, Gheorghide M, Uretsky BF, McNulty SE, et al. A randomized controlled trial of epoprostenol therapy for severe congestive heart failure: The Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J*. 1997;134:44–54.
 25. Anand I, McMurray J, Cohn JN, Konstam MA, Notter T, Quitzau K, et al. Long-term effects of darusentan on left-ventricular remodelling and clinical outcomes in the EndothelinA Receptor Antagonist Trial in Heart Failure (EARTH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364:347–54.
 26. Evaluating the Effectiveness of Sildenafil at Improving Health Outcomes and Exercise Ability in People With Diastolic Heart Failure (The RELAX Study). Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00763867?term=RELAX&rank=1> 2010; Accessed January 28.