

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**



FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA "IGNACIO CHAVEZ"

**FACTORES PREDICTORES DE SOBREVIVENCIA EN PACIENTES CON  
INSUFICIENCIA CARDIACA DERECHA AGUDA E HIPERTENSION  
PULMONAR DEL GRUPO 1 Y 4**

**TESIS DE POSTGRADO**  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN:

**CARDIOLOGIA**

PRESENTA:

**DR. MARKO ANTONIO VÁSQUEZ BORJA**

ASESOR:

DR. TOMÁS RENÉ PULIDO ZAMUDIO

CIUDAD DE MÉXICO, D.F. AGOSTO 2012



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.

---

**DR. JOSÉ FERNANDO GUADALAJARA BOO**  
**DIRECTOR DE ENSEÑANZA**

---

**DR. TOMÁS RENÉ PULIDO ZAMUDIO**  
**PROFESOR DEL CURSO DE ALTA ESPECIALIDAD EN FISIOLOGÍA**  
**CARDIOPULMONAR, UNAM**

---

**DR. NIELZER ARMANDO RODRÍGUEZ ALMENDROS**  
**INVESTIGADOR A EN CIENCIAS MÉDICAS, SECRETARÍA DE SALUD**

# **CONTENIDO**

- 1. INTRODUCCIÓN**
- 2. MARCO TEÓRICO**
- 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**
- 4. JUSTIFICACIÓN**
- 5. CONSECUENCIAS DE LA INVESTIGACIÓN**
- 6. HIPÓTESIS**
- 7. OBJETIVOS DEL ESTUDIO**
  - Generales**
  - Específicos**
- 8. ÁREA DE ESTUDIO.**
- 9. MATERIAL Y MÉTODOS.**
- 10. RESULTADOS.**
- 11. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES**
- 12. ANEXOS.**
  - A. Tablas (1 a 17)**
  - B. Hemoglobina ajustada a la altitud**
  - C. Modelo de Probabilidad de Mortalidad II al ingreso**
- 13. BIBLIOGRAFÍA**

## 1. INTRODUCCIÓN

La hipertensión pulmonar (HP) se caracteriza por el remodelamiento vascular pulmonar, que produce una elevación de las resistencias arteriales pulmonares y, frecuentemente, insuficiencia cardiaca derecha. A pesar de los avances en el tratamiento, la mortalidad a 5 años continúa siendo alrededor del 40%. En una gran proporción de los pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP) hay una o más hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca derecha aguda (ICDA) durante la evolución de su enfermedad [1, 2].

La limitación del flujo sanguíneo pulmonar por la elevación de las resistencias pulmonares tiene como consecuencia un incremento en la presión arterial pulmonar. Finalmente, el circuito pulmonar es transformado de un sistema de alto flujo y baja resistencia a uno de bajo flujo y alta resistencia [3].

El ventrículo derecho (VD) puede presentar falla aguda por uno o más de los siguientes factores: disminución de la contractilidad, incremento de la presión del mismo y por incremento del volumen [4].

Las condiciones de sobrecarga de presión crónica del VD en los estados de HP inducen el desarrollo de hipertrofia de la fibra miocárdica como un mecanismo compensador [4].

Poco es conocido sobre el síndrome de insuficiencia cardiaca derecha aguda (ICDA) [5]. En el estudio prospectivo de pacientes hospitalizados con HAP e ICDA en unidades de terapia intensiva, Sztrymf y colegas, encontraron que los niveles de creatinina, péptido natriurético cerebral (BNP), sodio sérico y la proteína C reactiva (PCR) son, significativamente, mayores en los pacientes no sobrevivientes (n=19), que en los sobrevivientes (n=27). Los pacientes hospitalizados con HAP e ICDA tuvieron una mortalidad de 41.3% [6].

Al comparar a los pacientes que se presentan con insuficiencia cardiaca izquierda aguda y aquellos con HAP e ICDA, estos últimos son más jóvenes, predominantemente del género femenino, y tienen una prevalencia alta de enfermedades del tejido conectivo y cardiopatías congénitas. A pesar de esto la mortalidad es comparable a la de la insuficiencia cardiaca izquierda aguda [7].

En los pacientes con insuficiencia cardiaca izquierda la muerte puede ocurrir tanto en la hospitalización, como, tempranamente, después de su egreso; se ha comprobado que el perfil neurohumoral y la función renal se continúan deteriorando las primeras semanas después del alta en pacientes que mueren o son rehospitalizados [8].

El colapso circulatorio y la muerte súbita contribuyen a la mortalidad de los pacientes con ICDA. La muerte súbita, generalmente, ocurre como consecuencia de alteraciones de la frecuencia o el ritmo cardiacos, como bradicardia, asistolia y actividad eléctrica sin pulso [9].

En el estudio de Haddad y colegas, del Hospital de Stanford, se identificaron la taquipnea (frecuencia respiratoria mayor de 20 por minuto), la insuficiencia renal al ingreso (tasa de filtrado glomerular menos de 45 ml/min/1.73m<sup>2</sup>), la hiponatremia (sodio menor de 136 mEq/L) y la insuficiencia tricuspidea severa como factores asociados a un incremento en la mortalidad o trasplante urgente [10].

## **2. MARCO TEORICO**

La hipertensión pulmonar (HP) se define como un aumento de la presión media de la arteria pulmonar (PMAP)  $\geq 25$  mmHg en reposo, medida por cateterismo cardiaco derecho (CCD). [11]. Ya no se justifica la definición de HP basada en una PMAP  $> 30$  mmHg medida por CCD durante el ejercicio. La HAP (grupo 1) es una condición clínica caracterizada por la presencia de HP precapilar (presión capilar pulmonar –PCP-  $\leq 15$  mm Hg) en ausencia de otras causas precapilares de HP, como enfermedades pulmonares (obstructivas o restrictivas) y/o hipoventilación alveolar crónica, hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) u otras enfermedades con mecanismos fisiopatológicos desconocidos o poco claros [11].

La insuficiencia cardiaca (IC) se define como la anormalidad en la estructura o función cardiaca, que lleva a falla del corazón para liberar el oxígeno de acuerdo a los requerimientos del metabolismo tisular, a pesar de una presión de llenado normal o solo a expensas del incremento en la presión de llenado. Clínicamente, se caracteriza como un síndrome constituido por signos y síntomas resultantes de la anormalidad de la estructura o función cardiaca [12].

Cuando nos referimos a la insuficiencia cardiaca aguda hablamos de aquel cuadro clínico de falla cardiaca de inicio rápido o al cambio en los signos y síntomas de los pacientes con el diagnóstico previo de IC, pero sobre todo haciendo hincapié en los casos en los que se requiere un manejo médico urgente, pues la condición



en si misma pone en riesgo la vida. La mayoría de los casos es resultado del deterioro en la función cardiaca en el contexto de una IC previamente diagnosticada. El intervalo en el que se puede desarrollar un evento de agudización puede variar desde un periodo de días a semanas hasta aquellos pacientes que desarrollan el cuadro clínico en minutos u horas [12].

La ICDA, es la causa más común de muerte en pacientes con HAP. La función del VD es el mayor determinante de morbilidad y mortalidad en esta población [13]. Aunque cualquier tipo de HP puede resultar en insuficiencia cardiaca derecha, el grupo 1 (HAP) y el grupo 4 (HPTEC), la insuficiencia cardiaca derecha se caracteriza por síndrome de bajo gasto con presiones de llenado del ventrículo derecho típicamente elevadas [11 y 14]. Si bien los pacientes con HP secundaria a enfermedad cardiaca izquierda (grupo 2), por enfermedad pulmonar con hipoxia/hipoventilación (grupo 3), pueden también presentarse con signos y síntomas de insuficiencia cardiaca derecha, el síndrome de bajo gasto cardiaco es menos común en estos grupos [15].

El acoplamiento ventriculoarterial es el mayor determinante de la función ventricular derecha y se relaciona con la elastansa máxima del VD (medición de carga independiente de la contractilidad) y de la arteria pulmonar (diferencia entre la presión telesistólica y telediastólica, relacionado al volumen latido). Lo normal es el punto donde hay un adecuado flujo de salida del VD al menor costo energético.

Los pacientes con HP pueden tener una reducción de la elasticidad del VD con relación a la elastancia de la arteria pulmonar. El desarrollo de la insuficiencia ventricular derecha está definido por la progresiva falla del acoplamiento ventriculoarterial. Cuando la poscarga del VD se incrementa de forma gradual se permite una adaptación paulatina del mismo [16].

En algunos modelos animales el tiempo promedio observado de este proceso es de alrededor de 96 horas [17].

La hipertrofia miocárdica adaptativa lleva a la reducción del estrés de la pared y el mantenimiento de un adecuado volumen latido [18]. Sin embargo, en el caso de empeoramiento súbito o progresivo de la poscarga del VD estos mecanismos compensadores son sobrepasados [15].

La reducción en la liberación del oxígeno en los pacientes con HP está relacionada a dos mecanismos: 1) La disminución en el llenado del ventrículo izquierdo debido a la reducción del flujo sanguíneo pulmonar, y 2) la disminución en la distensibilidad ventricular izquierda asociada al desplazamiento del septum interventriclar (SIV) hacia la izquierda secundario a la sobrecarga de volumen y presión del VD [19].

Tanto en un escenario agudo de HP, como en uno crónico, el efecto de la presión de llenado del ventrículo ha demostrado estar incrementada por un aumento de la presión pericárdica debido al crecimiento del ventrículo derecho [20].

El VD se adapta pobremente al incremento súbito en la poscarga [15]. El VD puede aumentar el gasto cardiaco al incrementarse el volumen telediastólico basado en el mecanismo de Frank-Starling. Sin embargo, el incremento súbito en su poscarga puede alterar su capacidad de contractilidad y conducir al colapso circulatorio [21].

Así mismo la sobrecarga de volumen del VD puede producir, paradójicamente, una reducción en el llenado del ventrículo izquierdo (VI) [22].

En el momento en el que el SIV se aplanada, como resultado de la progresión de la enfermedad, este invade el ventrículo izquierdo. Estas alteraciones anatómicas en el VD y el SIV conducen a varias anomalías en el ventrículo izquierdo: disminución en su distensibilidad, caída del volumen telediastólico y disfunción diastólica [3]. Esto es conocido como interdependencia ventricular, y se observa, principalmente, con la elevación aguda o crónica de la poscarga del VD [23]. Ambos ventrículos están interrelacionados a través del SIV y el saco pericárdico, lo que asegura un volumen intracardiaco normal latido a latido [21].

Siendo más específicos, la interdependencia ventricular se caracteriza porque las alteraciones en la contracción y el volumen de un ventrículo modifican la función de su contraparte. La distensión del VD puede afectar directamente el ventrículo izquierdo. El aumento en la presión intracavitaria del VD incrementa el grosor de su pared y el estrés en la misma, lo que resulta en una disminución de la perfusión coronaria del VD, y eventualmente, hay un desequilibrio entre el consumo y el aporte. Esta ineficaz adaptación se acompaña de un deterioro en la distensibilidad del VD, abombamiento del SIV y alteraciones en el llenado ventricular izquierdo. La consecuencia final es la caída del gasto cardiaco e hipotensión arterial sistémica. Este último fenómeno perpetúa el círculo vicioso de hipoperfusión miocárdica y mayor isquemia ventricular. Finalmente, la suma de todos estos eventos trae como consecuencia un estado de choque [16].

Por otro lado, la evidencia muestra que una reducción del volumen telediastólico del VD puede mejorar el llenado ventricular izquierdo y el gasto cardiaco, asociados a la disminución de la presión dentro del saco pericárdico y reduciendo la influencia del desplazamiento del SIV [15].

Aunado a lo antes mencionado aquellas situaciones en las que hay un aumento en la frecuencia cardiaca, como en las taquiarritmias, existe una disminución en el

tiempo de llenado de las cavidades derechas y por lo tanto menor llenado de las cavidades izquierdas y una caída en el volumen latido [24].

En muchas ocasiones se pueden identificar los factores desencadenantes o agravantes de la ICDA, especialmente, los procesos infecciosos, la anemia, el trauma, la cirugía, el embarazo, la falta de adherencia al tratamiento ambulatorio, la enfermedad tromboembólica venosa pulmonar y las arritmias cardíacas [6].

En un estudio francés, 46 pacientes con HAP fueron admitidos a la unidad de cuidados intensivos por ICDA. Se identificó un factor desencadenante en 19 de ellos (41%): suspensión de vasodilatadores pulmonares/diuréticos (n=4), sepsis con o sin foco documentado (n=11), embarazo no planeado (n=1) y arritmias cardíacas (n=3). La variable con mayor diferencia estadística entre los sobrevivientes y los no sobrevivientes fue la detección de un proceso infeccioso activo como factor desencadenante [6].

La incidencia de taquiarritmias auriculares ha aumentado, y por lo tanto hay que recordar que se trata de uno de los posibles factores desencadenantes de ICDA, siendo posible su tratamiento oportuno en los pacientes con HP [25].

Clínicamente, los pacientes con ICDA se presentan con ingurgitación yugular, tercer ruido cardíaco derecho, reflujo hepatoyugular u abdominoyugular, y datos de congestión venocapilar sistémica, como hepatomegalia, ascitis y edema e miembros pélvicos [26]. A pesar de la sospecha de ICDA en un paciente basados en la identificación de estos datos clínicos, existen otras patologías consideradas como simuladoras, por lo que es necesario complementar el abordaje diagnóstico con algunos estudios auxiliares [4].

Entre los estudios diagnósticos que se pueden utilizar en un paciente con la sospecha de ICDA se encuentra el electrocardiograma de superficie, sin embargo, a pesar de ser un estudio disponible y de fácil realización, su sensibilidad es baja en los pacientes con HP [4]. Otros auxiliares diagnósticos son los péptidos natriuréticos cerebrales, que aunque no son específicos de falla cardíaca derecha o izquierda, en la ausencia de esta última pueden apoyar al ecocardiograma en la búsqueda de distensión de la fibra miocárdica del VD. Hay que recordar que tanto el BNP, como el pro-BNP se elevan en los pacientes con HP cuando existe una dilatación significativa del VD y correlacionan con los valores hemodinámicas (presión auricular derecha y media de la arteria pulmonar) [27]. A pesar de esto el ecocardiograma sigue siendo la piedra angular en el diagnóstico de ICDA [4].

El arsenal terapéutico en la HAP se enfoca, primordialmente, en 3 puntos clave, y que participan en la etiopatogenia de la enfermedad. Existen los antagonistas de los receptores de la endotelina, tanto del tipo 1, como el 2, como el bosentan, ambrisentan, masitentan y sitaxentan. Otras opciones son los inhibidores de la

fosfodiesterasa 5, como el sildenafil y tadalafil; y los derivados de las prostaciclina, como el treprostinil, beraprost, epoprostenol e iloprost. Estos fármacos han podido disminuir la progresión de la enfermedad, mejorando el perfil hemodinámico, así como revirtiendo el remodelamiento vascular. Los tratamientos actuales con antagonistas de receptores de endotelinas, los inhibidores de fosfodiesterasa y los derivados de las prostaciclina pueden disminuir la progresión de la hipertensión arterial pulmonar, sin embargo la mortalidad continúa siendo alta [28 y 11].

Actualmente, la mayoría de los pacientes con HP e ICDA cuentan con opciones terapéuticas limitadas que hacen de su manejo un reto [15]. Otro obstáculo en el manejo terapéutico de estos pacientes es la ausencia de lineamientos bien establecidos. Price y colaboradores, realizaron una revisión sistemática del tratamiento de los pacientes con HP y enfatizan la carencia de estudios sistemáticos con respecto al tratamiento de este grupo en el contexto de ICDA, encontrando que la mayoría de las recomendaciones son extrapolaciones de modelos animales de HP [29].

Ante la falta de lineamientos para el manejo de pacientes con HP e ICDA, las metas terapéuticas que se persiguen se enfocan en el adecuado manejo de líquidos parenterales, de fármacos inotrópicos y vasoconstrictores, además del uso

de vasodilatadores específicos para la HAP con el fin de mantener el gasto cardiaco y la oxigenación tisular [10].

El manejo se debe realizar en centros especializados en HP. Lo primero es enfocarse en cualquier posible causa reversible de la agudización de la insuficiencia cardiaca derecha. Posteriormente, debe modificarse la precarga, la contractilidad y la poscarga del VD. Adicionalmente, se debe mantener la perfusión coronaria y evitar la taquicardia [15].

El manejo de líquidos debe ser juicioso con el fin de poder reducir la presión de llenado del VD y poder normalizar el gasto cardiaco para compensar a estos pacientes. La monitorización tiene como objetivo la vigilancia hemodinámica (presión arterial, presión venosa central y/o presión de oclusión de la arteria pulmonar, gasto cardiaco), del gasto urinario, y del balance entre aporte/consumo de oxígeno (saturación venosa central y/o saturación venosa mixta). Uno de los objetivos es evitar la hipovolemia, tanto como la hipervolemia, pues ambas pueden tener efectos deletéreos en la presión arterial, la perfusión periférica y la función cardiaca. En una gran proporción de los pacientes con falla ventricular existe una asociación con sobrecarga de volumen, por lo que la búsqueda de un balance negativo es la clave del éxito en el tratamiento. Aquellos pacientes en los que predomina la disfunción diastólica del VD, con presiones de llenado elevadas,



retención hídrica con gasto cardiaco normal/casi normal y presión arterial normal/casi normal pueden ser manejados, usualmente, con diuréticos [15].

El manejo de la disfunción sistólica del VD con bajo gasto manifestada con hipotensión arterial es difícil, aunque se pueden emplear fármacos vasoactivos, como la vasopresina o del tipo de las catecolaminas para estabilizar la presión arterial y el gasto cardiaco. Los agonistas beta-1, como la dobutamina, aumentan la contractilidad y reducen la poscarga del VD y del VI, lo que la coloca como la catecolamina preferida en los pacientes con falla ventricular [30]. Dentro de los efectos adversos de la dobutamina la taquicardia puede disminuir el periodo de llenado diastólico y por lo tanto el volumen latido [29]. La evidencia demuestra que este fármaco tiene un efecto benéfico sobre el acomplamiento ventriculoarterial (VD-arteria pulmonar), además de un efecto mínimo sobre la frecuencia cardiaca en comparación con la dopamina [31, 32].

En cuanto a la norepinefrina ya se sola o en combinación con la dobutamina, los estudios experimentales apoyan su utilidad en modelos de sobrecarga de presión de VD [31].

Los inhibidores de la fosfodiesterasa 3, como la milrinona, no tienen efecto cronotrópico y su uso puede ser preferible en algunos pacientes. El efecto inotrópico de este grupo de fármacos está asociado al aumento en los niveles

intracelulares de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), lo que, indirectamente, disminuye la poscarga y mejora la función cardíaca. Hay que ser cautelosos con las recomendaciones de Price y colaboradores en el uso de los inhibidores de la fosfodiesterasa 3, ya que sus hallazgos se basan en estudios de pacientes con HP del grupo 2 después de asistencia ventricular o trasplante cardíaco [29].

La hipotensión arterial, especialmente, en pacientes con síndrome de bajo gasto y resistencias vasculares sistémicas disminuidas con relación a un proceso infeccioso, puede requerir terapia adicional con norepinefrina, un vasoconstrictor estimulante de receptores adrenérgicos alfa 1 y con efecto beta 1. En este contexto es primordial mantener una adecuada perfusión sistémica esto con el fin de garantizar una buena perfusión coronaria y un adecuado gasto cardíaco [33]. A pesar de este beneficio, el inconveniente de las altas dosis de norepinefrina es el aumento en las resistencias vasculares pulmonares y el efecto de esto en el funcionamiento del VD [34].

La evidencia clínica acerca del uso de vasopresina en pacientes con HP es poca, sin embargo, podría ser una alternativa a la norepinefrina por sus efectos vasoconstrictivos sistémicos pero con propiedades vasodilatadoras pulmonares [35, 36].

El levosimendan, un sensibilizador de los canales de calcio, posee un efecto inotrópico positivo y vasodilatador tanto sistémico, como pulmonar, independiente del AMP cíclico. Es un fármaco prometedor en pacientes con HP e ICDA, sin embargo, hasta el momento no hay evidencia rigurosa en este grupo de pacientes [37].

Aunque en el balance entre aporte y consumo de oxígeno es importante el uso de fármacos con un efecto positivo sobre el gasto cardiaco hay que tener en cuenta la necesidad de mantener una adecuada saturación arterial de oxígeno, incluso con el aporte suplementario de este fármaco. Además, se deberá corregir la anemia en caso de estar presente [15].

El uso de ventilación mecánica invasiva mediante un dispositivo endotraqueal es necesario en algunos pacientes con insuficiencia respiratoria aguda, sin embargo, se considera necesario evitarla lo más posible en el contexto de la ICDA. Esto debido, principalmente, a los efectos sistémicos y cardiacos de los fármacos sedantes empleados (hipotensión arterial sistémica) y el riesgo de colapso circulatorio [38]. En caso de ser necesario el apoyo de ventilación mecánica habrá que evaluar de manera inicial el uso de las formas no invasivas en las modalidades presión positiva continua de la vía aérea (CPAP) o presión positiva de dos niveles en la vía aérea (BIPAP) a menos de que haya contraindicaciones para la misma [15].

En los pacientes con HP la presencia de derrame pericárdico está asociado a un pobre pronóstico. La recomendación de los expertos está orientada a evitar el drenaje del líquido pericárdico basados en los resultados de dos pequeñas series en las que se reportó una mortalidad hasta del 50% [39, 40].

La atrioseptostomía graduada con balón es un procedimiento realizado mediante intervención percutánea en algunos centros especializados en pacientes con HP. La evidencia del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” demuestra que se trata de un procedimiento seguro. El objetivo es la descompresión del VD con una mejoría en el llenado del VI y el gasto cardiaco [41, 42]. No es un procedimiento recomendado en situaciones de urgencia con pacientes hemodinámicamente inestables [41], además de que existe evidencia de que hay otros factores relacionados con mortalidad, como son una presión media de la aurícula derecha > 20 mm Hg y una saturación arterial de oxígeno al aire ambiente baja (<80%) [42]. Previo al procedimiento debe de tenerse un nivel de hemoglobina mínima de 12 g/dl. [43]

Dentro de la fisiopatología de la ICDA la poscarga elevada juega un papel importante, por lo tanto la disminución de esta mediante el uso de vasodilatadores pulmonares es una herramienta terapéutica. Aunque el escenario es diferente, la cirugía de endarterectomía pulmonar en la HPTEC y el trasplante pulmonar disminuyen la poscarga del VD y mejoran su funcionamiento [44, 45].

En los pacientes con HAP e ICDA los derivados de las prostaciclina (epoprostenol, treprostinil, iloprost) son los de primera elección, pues evitan la aparición de hipotensión arterial sistémica y la disminución del gasto cardiaco. Hasta el momento la evidencia aleatorizada y en ensayos clínicos más consistente, en cuanto a la mejoría en la supervivencia de los pacientes con HAP y el tratamiento farmacológico vasodilatador es la obtenida con el epoprostenol intravenoso en infusión continua [15]. Otros vasodilatadores pulmonares que se pueden utilizar en el contexto de ICDA son los administrados por vía inhalatoria, como el óxido nítrico o el iloprost, particularmente, en pacientes con hipotensión arterial sistémica. Los antagonistas de la endotelina y los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 son alternativas de administración oral cuyo papel en el tratamiento, principalmente, se da en la fase de seguimiento y no en el contexto urgente [46]. Hay que señalar que existe una presentación intravenosa de sildenafil (inhibidor de la fosfodiesterasa 5), que aunque se emplea en situaciones de HP con ICDA no hay estudios rigurosos en cuanto a los efectos adversos sistémicos. Lo que no está admitido es el uso de bloqueadores de los canales de calcio dihidropiridínicos (nifedipino o amlodipino), o no dihidropiridínicos (diltiazem) en el contexto de ICDA por el riesgo de producir hipotensión arterial sistémica profunda [47].

En el caso de los pacientes con HPTEC e ICDA deben ser tratados bajo los mismos principios, ya comentados. Es importante considerar que dentro de las causas de deterioro de la función cardiaca en estos pacientes existe la posibilidad de un nuevo episodio de tromboembolia pulmonar aguda. En el contexto de un

paciente con sobrecarga crónica de presión, como en la HPTEC y la HAP, aun pequeños émbolos pulmonares pueden producir un importante deterioro hemodinámico. La trombolisis farmacológica (sistémica o *in situ*) o mecánica (fragmentación y aspiración) se pueden considerar opciones terapéuticas en este escenario. En aquellos casos en los que no se puede lograr estabilizar al paciente se puede considerar la realización de una endarterectomía pulmonar urgente, aunque la mortalidad es muy elevada [48].

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

#### **Problema general.**

Desconocemos las características demográficas, clínicas y biológicas así como los factores predictores de sobrevida en los pacientes con síndrome de insuficiencia cardiaca derecha aguda en hipertensión pulmonar del grupo 1 y 4 de nuestra población.

#### **Problemas específicos.**

1. Se desconoce en la población mexicana la influencia que pueden tener las comorbilidades crónicas no cardíacas sobre el desenlace de los pacientes con ICDA y HAP/HPTEC.
2. Determinar el porcentaje de pacientes con ICDA y HAP/HPTEC en los que se puede identificar un factor desencadenante del deterioro agudo de la función cardíaca.
3. Evaluar el MPM II-0 (Modelo de probabilidad de mortalidad II al ingreso) como una herramienta en los pacientes con ICDA y HAP/HPTEC.
4. Evaluar la influencia de la altitud (nivel sobre el nivel del mar) del sitio de residencia en el desenlace de los pacientes con ICDA y HAP/HPTEC.

5. Analizar algunos de los resultados de los exámenes de laboratorio obtenidos el ingreso y en las primeras 48 horas, así como evaluar su papel en el desenlace de los pacientes con ICDA y HAP/HPTEC.
6. Caracterizar las variables ecocardiográficas en los pacientes con ICDA y HAP/HPTEC, y evaluar su papel en el desenlace.
7. Determinar el papel que juegan las medidas terapéuticas farmacológicas y de soporte en el desenlace de los pacientes con ICDA y HAP/HPTEC.

#### **4. JUSTIFICACIÓN**

Actualmente, los lineamientos internacionales no hacen ninguna clase de recomendación específica acerca del manejo de los pacientes con insuficiencia cardiaca derecha aguda en el contexto de hipertensión arterial pulmonar (HAP) y/o hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC). Considerando que la mortalidad de este grupo de pacientes es mayor al 20% en la primera semana y cercana al 40% al final de la hospitalización. Solo existe un estudio prospectivo hasta el momento que ha evaluado diferentes variables al ingreso y durante la hospitalización en esta población.

El fin de este estudio es poder caracterizar a nuestra población (pacientes mexicanos) con ICDA y HAP/HPTEC para mejorar las medidas terapéuticas y obtener un mejor desenlace.



## **5. CONSECUENCIAS DE LA INVESTIGACIÓN**

A partir de la realización de esa investigación, no se generaron ningún tipo de repercusiones en el ámbito legal, económico ni ético.

## **6. HIPÓTESIS**

La muerte de los pacientes con insuficiencia cardiaca derecha aguda e hipertensión arterial pulmonar/hipertensión pulmonar tromboembólica crónica está relacionada con algunas características demográficas, comorbilidades crónicas previas al internamiento, resultados de los exámenes paraclínicos y/o medidas terapéuticas.

### **HIPÓTESIS NULA.**

1. El género, la edad y la altitud de residencia de los pacientes no predicen el desenlace en los pacientes con ICDA y HAP/HPTEC.
2. Los resultados de los exámenes de laboratorio obtenidos al ingreso y en las primeras 48 horas no predicen el desenlace en los pacientes con ICDA y HAP/HPTEC.
3. Algunas variables ecocardiográficas registradas durante el internamiento por ICDA no pueden predecir el desenlace en los pacientes con HAP y HPTEC.

4. El modelo de predicción de mortalidad II al ingreso no predice el desenlace en los pacientes con ICDA y HAP/HPTEC.
5. Las comorbilidades crónica no cardíacas presentes previas al ingreso por ICDA no predicen el desenlace en los pacientes con ICDA y HAP/HPTEC.
6. Los factores desencadenantes de la ICDA no están relacionados con el desenlace de los pacientes con HAP y HPTEC.
7. Las medidas terapéuticas empleadas en las primeras 48 horas del ingreso no están relacionadas al desenlace de los pacientes con ICDA y HAP/HPTEC.

## **HIPÓTESIS ALTERNATIVA.**

1. El género, la edad y la altitud de residencia de los pacientes predicen el desenlace en los pacientes con ICDA y HAP/HPTEC.
2. Los resultados de los exámenes de laboratorio obtenidos al ingreso y en las primeras 48 horas predicen el desenlace en los pacientes con ICDA y HAP/HPTEC.
3. Algunas variables ecocardiográficas registradas durante el internamiento por ICDA pueden predecir el desenlace en los pacientes con HAP y HPTEC.
4. El modelo de predicción de mortalidad II al ingreso predice el desenlace en los pacientes con ICDA y HAP/HPTEC.
5. Las comorbilidades crónica no cardíacas presentes previas al ingreso por ICDA predicen el desenlace en los pacientes con ICDA y HAP/HPTEC.

6. Los factores desencadenantes de la ICDA están relacionados con el desenlace de los pacientes con HAP y HPTEC.
7. Las medidas terapéuticas empleadas en las primeras 48 horas del ingreso están relacionadas al desenlace de los pacientes con ICDA y HAP/HPTEC.

## **7. OBJETIVOS DEL ESTUDIO**

Objetivo general:

1. Realizar una revisión bibliográfica completa sobre la insuficiencia cardíaca aguda en pacientes con hipertensión arterial pulmonar de los grupos 1 y 4.
2. Determinar las características y factores predictores de sobrevida a 7 y 30 días en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda e hipertensión arterial del grupo 1 y 4.

Objetivos específicos:

1. Determinar las características demográficas (género, edad, altitud de residencia, clase funcional, índice de gravedad) de los pacientes con ICDA en el escenario de hipertensión arterial pulmonar (grupo 1) e hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (grupo 4).

2. Caracterizar las constantes corporales (tensión arterial sistólica, tensión arterial diastólica, tensión arterial media, presión de pulso y frecuencia cardiaca) al ingreso de los pacientes con ICDA.
3. Especificar los resultados de laboratorio (hemoglobina, volumen globular medio, hemoglobina corpuscular media, leucocitos, plaquetas, volumen plaquetario medio, creatinina sérica, sodio sérico, alanino aminotransferasa, bilirrubinas totales, albúmina, tiempo de protrombina, pH, presión parcial arterial de oxígeno, presión parcial arterial de bióxido de carbono, bicarbonato sérico, lactato sérico, saturación arterial de oxígeno).
4. Evaluar las variables ecocardiográficas (diámetro diastólico del ventrículo derecho, diámetro auricular derecho anteroposterior y mediolateral, presión sistólica de la arteria pulmonar, fracción de expulsión del ventrículo izquierdo y desplazamiento sistólico del plano anular tricúspideo).
5. Conocer las comorbilidades crónicas no cardíacas del grupo de pacientes con ICDA en estudio.
6. Describir los factores desencadenantes de la agudización de la falla cardíaca derecha.
7. Determinar la frecuencia de los diferentes tratamientos establecidos en las primeras 48 horas del ingreso por ICDA.
8. Establecer el tiempo de seguimiento y el desenlace de cada uno de los pacientes (vivo/muerto).

## **8. ÁREA DE ESTUDIO**

Clínica. Área de hospitalización de cardioneumología.

## **9. MATERIAL Y MÉTODOS**

- a) Diseño general: Estudio descriptivo, observacional, retrospectivo, prolectivo, no aleatorizado, no cegado.
  
- b) Universo: Área de hospitalización de un centro hospitalario de tercer nivel de la Secretaría de Salud en la Ciudad de México, Distrito Federal, México (Departamento de Cardioneumología del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”, INCICH).
  
- c) Temporalidad: 1 de Enero del 2005 al 31 de Octubre del 2011.
  
- d) Población: Todos los pacientes que ingresaron al área de hospitalización y que cumplían los criterios diagnósticos para hipertensión arterial pulmonar (HAP) e hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC), sin otro tipo de hipertensión pulmonar concomitante, y que además hubieran presentado deterioro en la clase funcional con necesidad de fármacos vasoactivos intravenosos en infusión continua y/o diuréticos administrados parenteralmente.

e) Criterios de inclusión:

1. Pacientes con 16 años o más.

2. Contar con el diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar:

a. Diagnóstico hemodinámico previo de hipertensión pulmonar precapilar (presión media de la arteria pulmonar  $\geq 25$  mm Hg y presión de oclusión de la arteria pulmonar  $\leq 15$  mm Hg).

b. Evidencia ecocardiográfica de una presión sistólica de la arteria pulmonar  $> 50$  mm Hg más dilatación de cavidades derechas, hipertrofia de la pared libre del ventrículo derecho, disfunción sistólica ventricular derecha (excursión sistólica del plano anular tricuspideo  $< 15$  mm).

c. Exclusión de hipertensión pulmonar asociada a hipoxemia, hipoventilación alveolar y/o neumopatía crónica.

i. Estudio de imagen (radiografía de tórax o tomografía computarizada de tórax) con afección intersticial, enfermedad quística pulmonar, enfisema o fibrosis pulmonar.

ii. Pruebas de funcionamiento respiratorio anormal:

1. Patrón obstructivo: volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1)/ capacidad vital forzada (FVC) menor de 70% posbroncodilatador.

2. Patrón restrictivo: relación FEV1/FVC mayor de 70% con FVC menor de 70% y/o capacidad pulmonar total (TLC) menor de 70%.

d. Exclusión de hipertensión pulmonar asociada a enfermedad del corazón izquierdo.

i. Diagnóstico hemodinámico de hipertensión pulmonar poscapilar (presión media de la arteria pulmonar  $\geq$  25 mm Hg con presión de oclusión de la arteria pulmonar  $>$  15 mm Hg).

ii. Afección valvular aórtica y/o mitral moderada a grave evidenciada mediante ecocardiografía transtorácica.

iii. Disfunción sistólica ventricular izquierda (fracción de expulsión del ventrículo izquierdo -FEVI-  $<$  40%) demostrado por ecocardiografía transtorácica y/o angioresonancia magnética de corazón.

iv. Disfunción diastólica grado II a IV del ventrículo izquierdo demostrado por ecocardiografía transtorácica.

e. Exclusión de hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.

i. Diagnóstico hemodinámico previo de hipertensión pulmonar precapilar (PMAP  $\geq$  25 mm Hg y PCP  $\leq$  15 mm Hg).

ii. Evidencia ecocardiográfica de una presión sistólica de la arteria pulmonar  $>$  50 mm Hg más dilatación de cavidades

derechas, hipertrofia de la pared libre del ventrículo derecho, disfunción sistólica ventricular derecha (excursión sistólica del plano anular tricúspideo  $< 15$  mm).

iii. Contar con angiotomografía pulmonar, gammagrafía ventilatoria/perfusoria, angioresonancia magnética pulmonar y/o angiografía pulmonar con evidencia de enfermedad tromboembólica venosa crónica.

3. Contar con el diagnóstico de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.

a. Diagnóstico hemodinámico previo de hipertensión pulmonar precapilar ( $\text{PMAP} \geq 25$  mm Hg y  $\text{PCP} \leq 15$  mm Hg).

b. Evidencia ecocardiográfica de una presión sistólica de la arteria pulmonar  $> 50$  mm Hg más dilatación de cavidades derechas, hipertrofia de la pared libre del ventrículo derecho, disfunción sistólica ventricular derecha (excursión sistólica del plano anular tricúspideo  $< 15$  mm).

c. Contar con angiotomografía pulmonar, gammagrafía ventilatoria/perfusoria, angioresonancia magnética pulmonar y/o angiografía pulmonar con evidencia de enfermedad tromboembólica venosa crónica.

4. Insuficiencia cardiaca derecha aguda (ICDA). Insuficiencia cardiaca de reciente aparición ó con rápido empeoramiento caracterizada por evidencia de sobrecarga de volumen y/o síndrome de bajo gasto cardiaco que



requiera tratamiento urgente con base de diuréticos, inotrópicos y/o vasopresores.

5. Cualquier sexo.

f) Criterios de exclusión:

1. Pacientes menores a 16 años.

2. Tener un diagnóstico alternativo de hipertensión pulmonar:

a. Asociada a hipoxemia, hipoventilación alveolar o neumopatía crónica.

1. Ver apartado de criterios de inclusión.

b. Asociada a enfermedad del corazón izquierdo.

a. Ver apartado de criterios de inclusión.

3. Pacientes en los que no se encuentren los datos clínicos, de laboratorio o imagen necesarios para el estudio de las variables requeridas.

g) Variables estudiadas:

1. Características generales de los pacientes (edad, sexo, lugar de residencia/altitud, clase funcional en condiciones clínicas estables, frecuencia cardiaca, presión arterial).

2. Causas desencadenantes de la insuficiencia cardiaca derecha.

- a. Tromboembolia pulmonar aguda.
- b. Infarto del ventrículo derecho.
- c. Arritmias cardiacas.
- d. Mal apego al tratamiento ambulatorio.
- e. Enfermedad infecciosa (cualquiera).
- f. Insuficiencia renal aguda (prerenal, renal o posrenal).

3. Comorbilidades previas al ingreso.

- a. Insuficiencia renal crónica.
- b. Hipotiroidismo clínico.
- c. Diabetes mellitus tipo 1 y 2.
- d. Cáncer (de cualquier tipo).
- e. Hipertensión arterial sistémica (primaria o secundaria).
- f. Cirrosis hepática.

4. Exámenes de laboratorio en las primeras 48 horas.

- a. Hemoglobina.
  - i. Hemoglobina ajustada a la altitud del sitio de residencia.

1. Se utilizó la fórmula aceptada por el Centro de Prevención de Enfermedades de Estados Unidos de América (CDC) y la Organización Mundial de la Salud [49].

- b. Volumen globular medio.
- c. Hemoglobina corpuscular media.
- d. Ancho de distribución eritrocitario.
- e. Leucocitos.
- f. Plaquetas.
- g. Volumen plaquetario medio.
- h. Creatinina sérica.
- i. Sodio sérico.
- j. Alanito aminotransferasa.
- k. Bilirrubinas totales.
- l. Albúmina sérica.
- m. Tiempo de protrombina.
- n. pH arterial.
- o. Presión parcial arterial de bióxido de carbono (PaCO<sub>2</sub>).

p. Presión parcial arterial de oxígeno (PaO<sub>2</sub>).

q. Bicarbonato sérico.

r. Lactato sérico.

s. Saturación arterial de oxígeno.

i. Fracción inspirada de oxígeno.

5. Índice de gravedad.

a. Mortality Probability Model II al ingreso (MPM II-0).

6. Medicamentos utilizados en las primeras 48 horas del episodio de descompensación cardiaca:

a. Furosemida (bolos intravenosos).

b. Bumetanida (bolos intravenosos).

c. Dobutamina (infusión intravenosa continua).

d. Dopamina (infusión intravenosa continua).

e. Norepinefrina (infusión intravenosa continua).

f. Sildenafil (vía enteral).

g. Iloprost (vía inhalatoria).

7. Ecocardiograma.

a. Diámetro diastólico basal del ventrículo derecho.

b. Diámetros auriculares derechos.

i. Anteroposterior.

ii. Mediolateral.

c. Presión sistólica de la arteria pulmonar (obtenida del gradiente de insuficiencia tricúspidea + la presión auricular derecha estimada).

d. Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo.

e. Desplazamiento sistólico del plano anular tricúspideo (TAPSE).

8. Uso de apoyo de ventilación mecánica.

a. Invasiva.

b. No invasiva.

h) Recolección de datos:

1. Se empleó una hoja de vaciamiento de datos previamente estructurada.
2. Para conocer todos los pacientes hospitalizados en el período de interés se revisó la bitácora de ingresos al servicio de Cardioneumología del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".
3. Los pacientes con el diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar e hipertensión pulmonar tromboembólica crónica en insuficiencia cardíaca derecha aguda fueron seleccionados.

4. Se revisaron los expedientes electrónico y físico de cada uno de los pacientes seleccionados para descartar a los que no cumplieron los criterios de inclusión.

i) Análisis estadístico:

1. Análisis descriptivo.
  - a. Variables continuas. Se expresaron mediante el valor de la media con su respectiva desviación estándar (DE).
  - b. Variables categóricas. Se expresaron mediante proporciones o porcentajes.
2. Comparación de variables continuas.
  - a. Se utilizó la prueba de t de Student para muestras independientes.
  - b. Se estableció un nivel de significancia con  $p < 0.05$ .
3. Comparación de variables categóricas.
  - a. Se utilizó la prueba de Chi cuadrada.
  - b. Se estableció un nivel de significancia con  $p < 0.05$ .
4. Análisis de regresión logística binaria.
  - a. Análisis univariado.
    1. Se utilizó un nivel de significancia de la  $p < 0.05$ .

2. Se consideró un valor de  $p < 0.10$  en aquellas variables de importancia clínica con base en resultado de estudios previos de las mismas características.

b. Análisis multivariado.

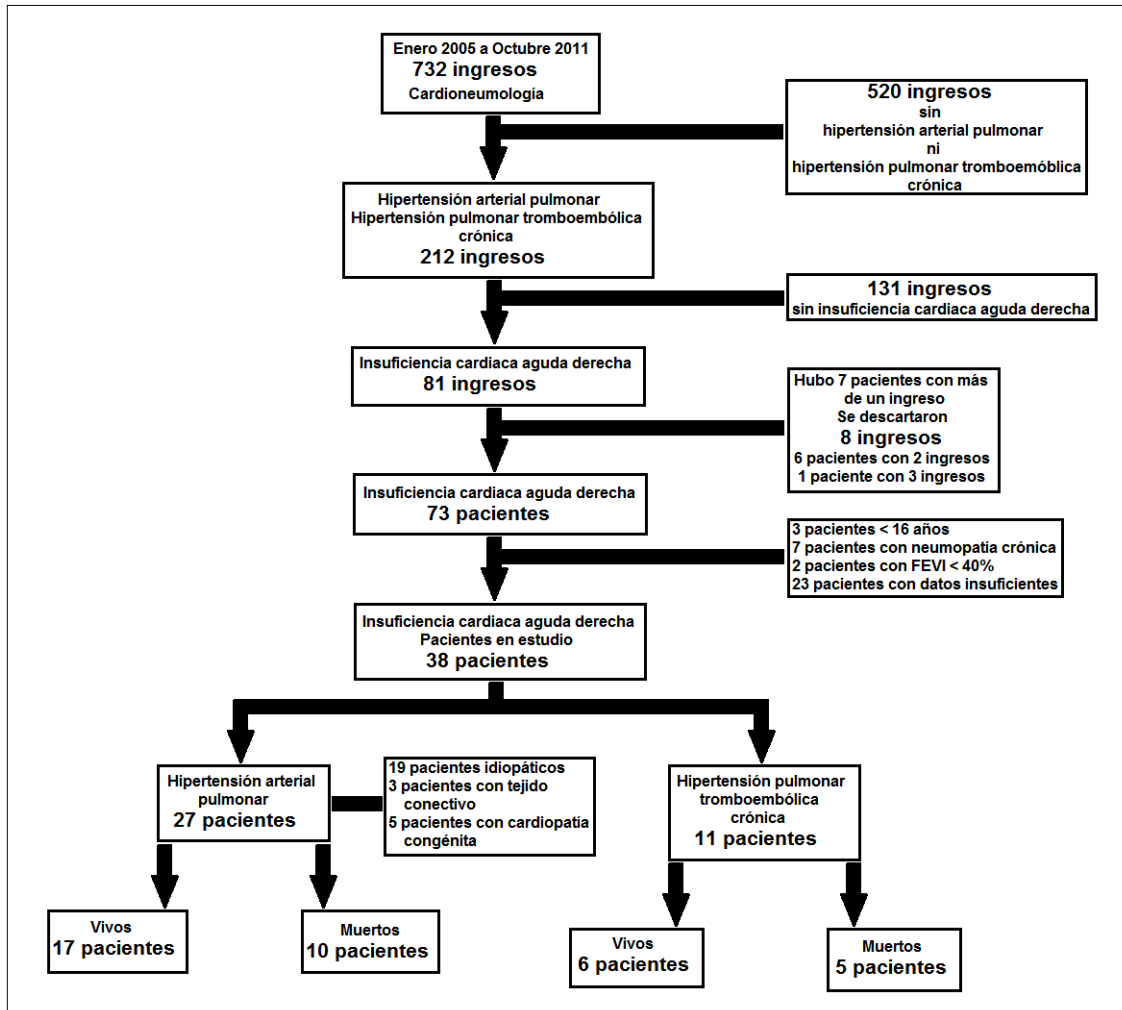
1. Se utilizó un nivel de significancia de la  $p < 0.05$ .
2. Se consideró un valor de  $p < 0.10$  en aquellas variables de importancia clínica con base en resultado de estudios previos de las mismas características.

Análisis: Se empleó la paquetería Minitab 13.

## 10. RESULTADOS

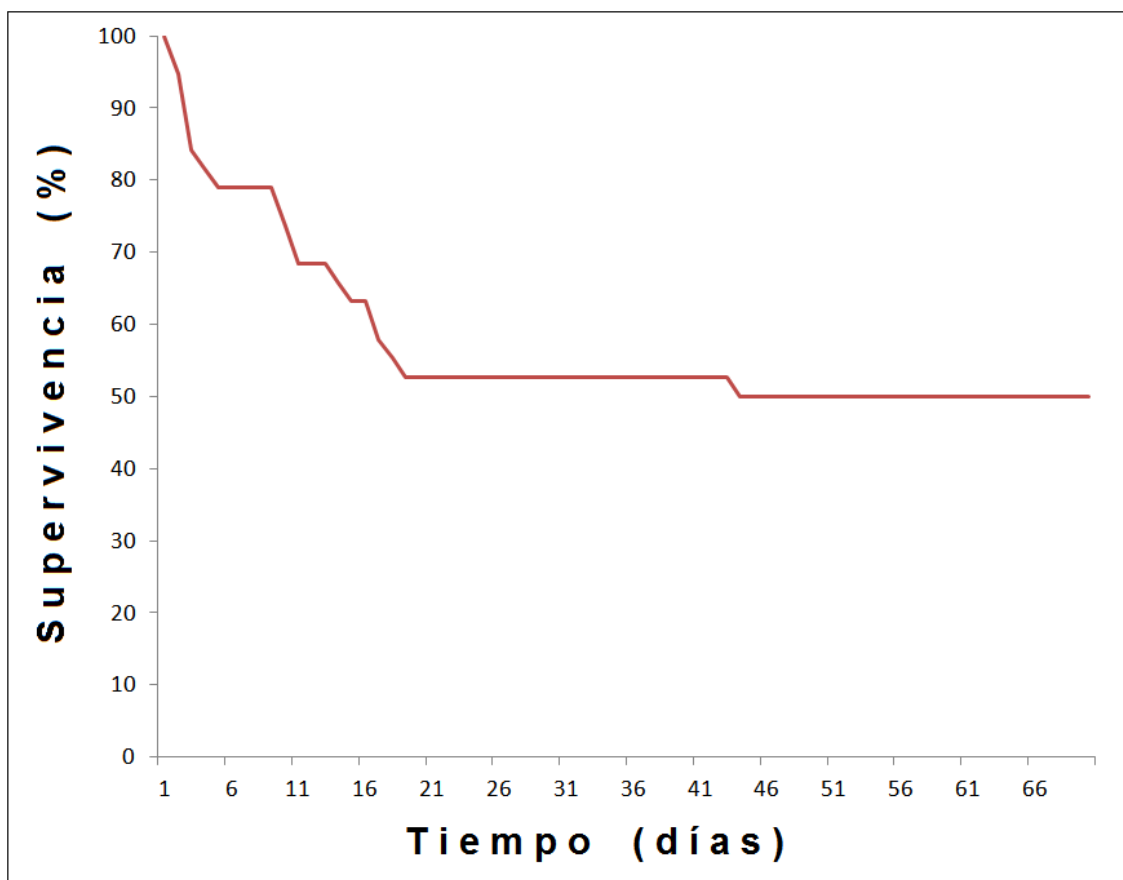
Fueron revisados los diagnósticos de los 732 ingresos del servicio de Cardioneumología en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” en el periodo de Enero de 2005 a Octubre de 2011. Del total de ingresos, 212 correspondieron a pacientes con hipertensión pulmonar del grupo 1 (HAP) y 4 (HPTEC). De estos 131 ingresos tuvieron una causa diferente a la insuficiencia cardiaca derecha aguda (ICDA). Ingresaron 73 pacientes con el diagnóstico de HAP/HPTEC que presentaron 81 episodios de ICDA, 6 de ellos con dos ingresos y 1 con tres ingresos. En estos casos se analizaron los datos del ingreso de mayor duración como la índice. La ICDA corresponde al 38.2 % del total de hospitalizaciones por HAP/HPTEC. De los 73 pacientes ingresados 35 fueron excluidos: 3 por la edad (<16 años), 7 por neumopatía crónica concomitante, 2 por insuficiencia cardiaca izquierda (FEVI <40%) y 23 por falta de datos en el expediente (algoritmo de exclusión).





Fueron incluidos 38 pacientes. La edad promedio al ingreso fue de  $39 \pm 15$  años, con una mediana de 38.5 años y un rango de edad de 16 a 87 años. Predominó el género femenino (71%), con una relación mujeres:hombres de 2.4:1. De los 38 pacientes 27 cumplían criterios diagnósticos para HAP (grupo 1) y 11 con diagnóstico de HPTEC (grupo 4). El grupo de HAP estaba conformado por 19 pacientes con HAP idiopática, 3 con HAP asociada a enfermedades del tejido conectivo y 5 con HAP asociada a cardiopatías congénitas (tabla-1).

Alrededor del 80% de los pacientes residen por arriba de los 1500 metros sobre el nivel del mar ( $1961 \pm 809$  m). Más del 50% de los casos se encontraban englobados en la clase funcional III y IV de la NYHA durante su última revisión ambulatoria en condiciones estables. El promedio de estancia hospitalaria fue de  $13 \pm 13$  días con un mínimo de 1 y un máximo de 69 días. La mortalidad general a 7 días fue del 39 % y durante la hospitalización del 50 %. Esto a pesar que de manera general el índice de gravedad utilizado predijo solo una mortalidad del 13% para todo el grupo (tabla-1). Llama la atención que la mitad de los pacientes no supervivientes falleció en la primera semana del ingreso por ICDA (Gráfico de supervivencia).



Durante el internamiento los pacientes no fueron sometidos a monitorización invasiva de la presión media de la arteria pulmonar, aunque conocemos la presión sistólica de la arteria pulmonar medida no invasivamente mediante ecocardiografía transtorácica. La media es de 96 mm Hg asociado a importante dilatación de cavidades derechas en la mayoría de los casos (tabla-4).

En cuanto a los resultados de los exámenes de laboratorio al ingreso es relevante que a pesar del ajuste de hemoglobina a la altitud, el valor promedio en los hombres es significativamente diferente al de las mujeres ( $p < 0.001$ ). Se encontró un aumento el valor del ancho de distribución eritrocitario (ADE), el volumen plaquetario medio (VPM), la creatinina sérica, las bilirrubinas totales (BT), el tiempo de protrombina (TP) y el lactato sérico (tabla-2 y tabla-3).

Aproximadamente, en un cuarto de los pacientes estudiados se identificó alguna comorbilidad crónica no cardíaca previa al ingreso. Mientras que en la mayoría de los pacientes no se logró identificar un factor precipitante del episodio de agudización, pues solo en 16 pacientes, es decir, el 42% del total se identificó alguno (tabla-5).

### **Análisis de supervivencia a los 7 días.**

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las variables demográficas (tabla-7). La tensión arterial sistólica y media, y la presión de pulso son menores ( $p < 0.05$ ) en los pacientes no supervivientes. El índice de gravedad MPM II-0 fue significativamente mayor en los pacientes no supervivientes ( $24 \pm 22$  Vs  $6 \pm 2\%$ ;  $p = 0.01$ ). La frecuencia cardiaca solo tendió a ser menor en los supervivientes (tabla-8).

Los leucocitos fueron significativamente mayores en los no supervivientes ( $p = 0.01$ ), al igual que el TP ( $p = 0.04$ ) y el lactato sérico ( $p = 0.01$ ). El pH arterial y el bicarbonato sérico fueron menores en los pacientes no supervivientes. Llama la atención que aquellos pacientes que sobrevivieron tenían niveles mayores de BT que sus contrapartes ( $3.5 \pm 1.9$  Vs  $2.3 \pm 0.5$  mg/dl;  $p = 0.03$ ), aunque desconocemos las fracciones directa e indirecta de la misma (tabla-9).

De las variables ecocardiográficas obtenidas durante la hospitalización se encontró un mayor desplazamiento sistólico del anillo tricuspideo (TAPSE) en los pacientes supervivientes, aunque el resultado no fue estadísticamente significativo (tabla-10).

No se encontró una diferencia significativa en la presencia de las comorbilidades crónicas no cardíacas. Aunque la hipertensión arterial sistémica está presente en

un tercio de los supervivientes, mientras que solo un 13% de los no supervivientes la presentan. A pesar de esto solo hay una tendencia a ser diferentes ( $p < 0.10$ ) (tabla-11).

El número de pacientes con arritmias cardiacas como causa de la descompensación de la función del corazón está presente en 15% de los no supervivientes, mientras que 0% de los supervivientes las presentaron ( $p < 0.05$ ). En cuanto a la presencia de un proceso infeccioso agudo solo hay una tendencia a la diferencia estadística ( $p < 0.10$ ), pues los no supervivientes los presentaron en 40% de los casos y solo en 22% de los supervivientes (tabla-12).

El grupo de no supervivientes recibió con mayor frecuencia norepinefrina y ventilación mecánica invasiva en las primeras 48 horas que sus contrapartes ( $p < 0.05$ ), como se observa en la tabla-13.

### **Análisis de supervivencia a los 30 días.**

Existe una tendencia ( $p < 0.10$ ) a vivir a mayor altitud en los pacientes no supervivientes (tabla 7). La tensión arterial sistólica y media de los no supervivientes fueron significativamente menores al ingreso ( $p < 0.05$ ), con un mayor índice de gravedad (MPM II-0) en este mismo grupo, y solo una tendencia a

ser diferentes ( $p < 0.10$ ) de la frecuencia cardiaca, la tensión arterial diastólica y la presión de pulso (tabla-8).

Llama la atención que los pacientes no supervivientes tuvieron menores niveles de hemoglobina ajustada a la altitud de residencia ( $p = 0.04$ ). Los supervivientes tiene un mayor nivel de sodio sérico ( $p = 0.03$ ), con un menor grado de deterioro de la función renal, TP y lactato sérico. Por el contrario los pacientes no supervivientes tienen menores niveles de pH arterial a expensas del bicarbonato sérico. Solo se observaron una tendencia a ser mayores las cifras de leucocitos en los pacientes no supervivientes sin alcanzar la significancia estadística (tabla-9). A diferencia del análisis en los pacientes a 7 días de supervivencia, no se encontró diferencias en el nivel de bilirrubinas totales.

No hubo alguna diferencia en los resultados de las variables ecocardiográficas (tabla 10). No existe diferencia en la proporción de sujetos con alguna de las comorbilidades crónicas no cardíacas (tabla-11).

La presencia de un proceso infeccioso agudo como un factor desencadenante de la ICDA no mostró más que una tendencia a ser mayor en el grupo de pacientes no supervivientes (tabla-12).

La norepinefrina y la ventilación mecánica invasiva fueron utilizados en mayor proporción por los pacientes no supervivientes que en sus contrapartes, el mismo fenómeno observado en el análisis a 7 días (tabla-13).

### **Análisis univariado y multivariado.**

Se estudiaron mediante análisis univariado de regresión logística las diferentes variables estudiadas tanto con el corte de supervivencia a 7 y 30 días. Se encontró significancia estadística o tendencia a la misma en alrededor de 8 a 9 variables (tabla-14 y tabla-15). En ambas tablas observamos que las cifras mayores de tensión arterial sistólica y media, y del bicarbonato sérico obtuvieron valores del OR mayores a 1, mientras que la cifra de leucocitos, el tiempo de protrombina y el MPM II-0 mostraron valores menores a 1. Llama la atención en el análisis correspondiente a los 30 días de supervivencia los valores  $>1$  del OR para el sodio sérico y la hemoglobina ajustada a la altitud de residencia.

Se desarrollaron dos modelos multivariados de regresión logística con una concordancia alrededor del 90% y un valor no significativo ( $\geq 0.05$ ) de la p en el análisis de chi cuadrada de Hosmer-Lemeshow. En las variables de supervivencia a 7 días los valores de la p son menores a 0.10, sin haber ningún resultado menor

a 0.05 (tabla-16). Sin embargo, se considera que estas variables tienen un significado clínico más que estadístico en el caso de los pacientes con ICDA.

En cuanto a las variables en el corte de 30 días de supervivencia encontramos una  $p < 0.05$  para la tensión arterial sistólica con un OR  $> 1$ , y una tendencia del sodio sérico con un OR  $> 1$ . En ambos casos se traduce que la presencia de cifras mayores de estas variables aumentan la probabilidad de que los pacientes tengan una buena evolución y sobrevivan a un evento agudo de descompensación de la falla cardiaca derecha (tabla-17). El índice de gravedad parece no tener un impacto significativo en cuanto a la supervivencia a los 30 días en los pacientes con ICDA.



## 11. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Se trata del primer estudio retrospectivo dentro de nuestra población de pacientes con hipertensión pulmonar del grupo 1(HAP) y 4 (HPTEC) que son hospitalizados por insuficiencia cardiaca derecha aguda. Estos grupos han sido estudiados en conjunto por sus características hemodinámicas comunes.

Las características generales demográficas no fueron diferentes a las documentadas en la literatura. La mortalidad general en nuestro estudio es mayor a la reportada en otras series de estudios tanto prospectivos como retrospectivos donde se reporta mortalidad a 7 días de 21% y general de 39.5%; mientras que en nuestra población fue del 39% y 50%, respectivamente. Estos resultados son en ausencia de vasodilatadores pulmonares selectivos como prostaciclina, iloprost, óxido nítrico, etc. La ICDA tiene una mayor mortalidad que la insuficiencia cardiaca aguda general la cual se reporta en la literatura en un rango de 2% a 20% durante su hospitalización, a 30 días de 11.3% [50].

Se ha documentado en los diversos análisis que las variables hemodinámicas al ingreso tales como la tensión arterial sistólica (TAS) y tensión arterial media (TAM), son las de mayor significancia entre los grupos de sobrevivientes y no sobrevivientes de ICDA, lo cual no se había evidenciado en otros estudios. Esto apoya el concepto de interdependencia ventricular y el de perfusión miocárdica en los pacientes con HP. Es por lo tanto importante mantener en la mayoría de los

pacientes una relación óptima de la presión arterial sistémica y la pulmonar con el fin de preservar una adecuada perfusión. A favor de esto, Price y colaboradores, sugieren la norepinefrina como tratamiento de primera línea [29].

Se encontró consistencia en la importancia de la leucocitosis como una variable que pudiera traducir mayor riesgo de muerte en los pacientes con ICDA y HP. Aunque este dato contrasta con la falta de significancia estadística de los procesos infecciosos agudos, como un factor desencadenante de la ICDA. Sin embargo, es importante recordar que no se identificó un factor desencadenante en un poco más de la mayoría de los pacientes estudiados. En nuestra serie se documentó una infección aguda en 11 pacientes (28.9%), con la siguiente distribución, neumonía adquirida en la comunidad en 6 pacientes, infección de piel y tejidos blandos en 2 casos, gastroenteritis infecciosa en 2 sujetos y en un caso un piocolecisto. Aunque en nuestro grupo de estudio no se documentaron múltiples episodios de bacteremia, es razonable pensar que la asociación de bajo gasto cardiaco e hipoperfusión del lecho hepatoesplácnico pueda distorsionar la arquitectura de la barrera intestinal, y por lo tanto aumentar tasa de translocación bacteriana entero-sanguínea [51]. De esto concluimos, que posiblemente pudiera haber un subdiagnóstico de dicho padecimiento. Existen estudios, donde se documentó la capacidad predictiva de mortalidad de los niveles de proteína C reactiva en los pacientes con ICDA y HP [6].

En nuestro estudio encontramos una importancia clínica de los niveles séricos de sodio. En el análisis de supervivencia a 30 días se encontró que los pacientes

muertos tenían niveles estadísticamente menores a los vivos, así como en el análisis multivariado, que aunque no alcanzó niveles de  $p < 0.05$  se consideró una significancia clínica por los antecedentes de otros estudios. La evidencia ha demostrado que la presencia de hiponatremia en el contexto de ICDA y HP aumenta el riesgo de muerte, probablemente, por una participación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, péptidos natriuréticos, vasopresina y el sistema nervioso autónomo simpático. Clínicamente, no solo contribuye el bajo gasto, sino la hipertensión auricular derecha [52].

Tanto en el análisis de las variables continuas, como en el análisis univariado de regresión logística se encontró una diferencia estadísticamente significativa de los niveles de bicarbonato sérico. En nuestro estudio los niveles de bicarbonato tuvieron una fuerte correlación con las cifras de lactato ( $r = -0.785$ ), sin correlacionar con las cifras de creatinina sérica ( $r = -0.238$ ). Esto nos hace pensar que la acidosis metabólica en nuestro grupo está relacionada a hiperlactatemia, principalmente, resultado de la hipoperfusión tisular por bajo gasto cardiaco, o alteraciones en el metabolismo mitocondrial. El estado de hipoperfusión sistémica, está comprobado como factor predictor de sobrevida en enfermedades cardiopulmonares severas [53].

Durante el estudio se empleó el primer índice de gravedad validado al ingreso de los pacientes y cuyas variables son fácilmente obtenibles por ser, principalmente, de tipo clínicas. Se han realizado estudios en los que se ha encontrado que el MPM (modelo de probabilidad de mortalidad) es comparable con otros índices,

como APACHE II y SAPS II (54). En el modelo multivariado se encontró una  $p < 0.10$  en el análisis de supervivencia a 7 días traduciéndose que cifras mayores tienen un peor pronóstico para los pacientes con ICDA y HP.

Los pacientes con HP e ICDA se encuentran en un frágil equilibrio, que puede ser fácilmente perturbado por el uso de sedantes endovenosos y el cambio intratorácico de la presión, asociado a la ventilación mecánica invasiva (VMI). Aunque se encontró en análisis de chi cuadrada una mayor proporción de pacientes muertos que habían sido intubados, y en el análisis univariado un OR menor a 1 con  $p < 0.05$ , no se pudo demostrar mediante el modelo multivariado la asociación del uso de VMI y muerte en los pacientes con ICDA y HP.

El aumento en las cifras de el pro-BNP y la proteína C reactiva son conocidas como factores de mal pronóstico en este tipo de escenario (6), sin embargo, en nuestro estudio no hay suficiente número resultados de estas variables para ser analizadas.

Ecocardiográficamente, los niveles de presión sistólica de la arteria pulmonar de la muestra estudiada son elevados ( $95.7 \pm 22.5$  mm Hg). A pesar de esto no existe ninguno de los análisis que demuestre diferencia o asociación de alguna de las variables ecocardiográficas con supervivencia a 7 o 30 días. Esto nos podría hacer pensar en la falta de utilidad de esta herramienta diagnóstica en este contexto, sin embargo, hay que recordar que la muestra estudiada fue seleccionada de tal

manera que fuera muy homogénea lo que no es reflejo del grueso de pacientes con ICDA.

## **CONCLUSIONES**

La mortalidad a 7 y 30 días fue mayor de la descrita en otros estudios. Hay que señalar que no se utilizaron terapias vasodilatadoras específicas diferentes al sildenafil.

La mortalidad general por HAP e ICDA es mayor a la mortalidad general por insuficiencia cardiaca aguda. En nuestro estudio la mayor número de pacientes fallece en los primeros 7 días.

Los mejores predictores de mortalidad identificados en el análisis univariado de mortalidad a 7 días son la tensión arterial sistólica, la tensión arterial media, las cifras de leucocitos, el tiempo de protrombina, el bicarbonato sérico, el MPM II-0 y el empleo de VMI.

Las variables con significancia estadística y clínica para la mortalidad a 30 días en el análisis univariado son la tensión arterial sistólica, la tensión arterial media, la hemoglobina ajustada a la altitud de residencia, el sodio sérico, el tiempo de protrombina, el bicarbonato sérico y el MPM II-0.

Las variables hemodinámicas (tensión arterial sistólica y tensión arterial media) al ingreso son predictores comunes de mortalidad tanto a 7 como 30 días.

La cifra de leucocitos es la variable con una p menor en el modelo multivariado de regresión logística de mortalidad a 7 días, y que pudiera estar relacionado con el hecho de que los pacientes con procesos infecciosos agudos e ICDA pueden tener un mayor riesgo de morir [6].

Los niveles de sodio sérico mostraron una tendencia a la significancia estadística en el análisis multivariado de mortalidad a 30 días, lo que puede sugerir que la intensa activación del sistema neurohumoral es un determinante para la supervivencia de los pacientes con ICDA y HP después de la primera semana del episodio de descompensación.

El MPM II-0 es útil para predecir el riesgo de muerte en los pacientes con ICDA y HP en nuestro estudio a 7 días.

En los modelos multivariados encontramos que son más de dos los factores cuya combinación puede jugar un papel en el desenlace fatal de los pacientes con ICDA y HP.

Existen aun preguntas sin resolver acerca del papel que pudieran jugar variables como el tiempo de protrombina y la hemoglobina ajustada a la altitud de residencia en la supervivencia o muerte de los pacientes con ICDA y HP.

## 12. ANEXOS

### ANEXO A. Tablas.

Tabla-1

<b>Características basales</b>	<b>Media</b>	<b>DE</b>
Género, n		
Hombres	11	
Mujeres	27	
Edad, años	39	15
Altitud del sitio de residencia sobre el nivel del mar, m	1961	809
Diagnóstico		
Hipertensión arterial pulmonar, %	71	
Idiopática, n	19	
Enfermedades del tejido conectivo, n	3	
Cardiopatías congénitas, n	5	
Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica, %	29	
Clase funcional basal de la NYHA	2.7	0.7
I, %	0	
II, %	36.8	
III, %	44.7	
IV, %	10.5	
Desconocida, %	7.9	
Días de hospitalización	13	13
Frecuencia cardiaca al ingreso, lpm	95	26
Presión arterial media al ingreso, mm Hg	81	14
MPM II-0, %	13	16
MPM II-0 : modelo de probabilidad de mortalidad II al ingreso (0 horas)		



**Tabla-2**

<b>Exámenes de laboratorio</b>		
	Media	DE
Hemoglobina, g/dl	15	3
Mujeres	14	2
Hombres	18	3
Hemoglobina ajustada a la altitud, g/dl	14	3
Volumen corpuscular medio, fl	87	11
Hemoglobina corpuscular media, pg	28	4
Ancho de distribución eritrocitario, %	19	3
Leucocitos, miles/mm <sup>3</sup>	9	5
Plaquetas, miles/mm <sup>3</sup> )	150	72
Volumen plaquetario medio, fl	9	1
Sodio sérico, mEq/l	134	6
Creatinina sérica, mg/dl	1.4	0.9
Alanino aminotransferasa, U/l	81	245
Bilirrubinas totales, mg/dl	3.3	0.6
Albúmina sérica, g/dl	3.2	1.7
Tiempo de protrombina, s	40	28

**Tabla-3**

<b>Variables del intercambio gaseoso y estado ácido-base</b>		
	Media	DE
Ph	7.38	0.15
Presión parcial de bióxido de carbono arterial, mm Hg	27	10
Presión parcial de oxígeno arterial, mm Hg	57	26
Bicarbonato sérico arterial, mEq/l	18	6
Lactato sérico arterial, mEq/l	3.5	4.1
Saturación arterial de oxígeno, %	79	19
Fracción inspirada de oxígeno, %	27	11

**Tabla-4**

<b>Variables del ecocardiograma transtorácico</b>	<b>Media</b>	<b>DE</b>
Diámetro diastólico basal del ventrículo derecho (mm)	54	9
Diámetro anteroposterior de la aurícula derecha (mm)	69	15
Diámetro mediolateral de la aurícula derecha (mm)	65	9
Presión sistólica de la arteria pulmonar (mm Hg)	96	22
Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (%)	61	8
Desplazamiento sistólico del anillo tricuspideo (mm)	12	4

**Tabla-5**

<b>Causa de la descompensación cardiaca</b>	
	<b>n (%)</b>
Enfermedad infecciosa aguda	11 (28.9)
Tromboembolia pulmonar aguda	0 (0)
Mal apego al tratamiento ambulatorio	1 (2.6)
Arritmias cardiacas	2 (5.3)
Infarto del ventrículo derecho	0 (0)
Insuficiencia renal aguda	7 (18.4)

**Tabla-6**

<b>Tratamiento recibido en las primeras 48 horas, n (%)</b>	
	n (%)
Diuréticos de asa	
Furosemida	30 (78.9)
Bumetanida	3 (7.9)
Fármacos vasoactivos	
Dobutamina	10 (26.3)
Dopamina	12 (31.6)
Norepinefrina	11 (28.9)
Sildenafil	5 (13.2)
Iloprost	0 (0)
Ventilación mecánica	
No invasiva	5 (16.7)
Invasiva	9 (30)

**Tabla-7 Variables demográficas.**

	Supervivencia a 7 días					Supervivencia a 30 días				
	Vivos		Muertos		p	Vivos		Muertos		p
	N		N			N	n			
Total	23		15			19		19		
Hombres	6		5		≥0.05	6		5		≥0.05
Mujeres	17		10			13		14		
HAP	17		10		≥0.05	14		13		≥0.05
HPTEC	6		5			5		6		
	Media	DE	Media	DE	p	Media	DE	Media	DE	p
Edad, años	40	12	38	19	0.82	41	13	38	17	0.51
Altitud, msnm	1799	793	2076	438	0.17	1711	838	2105	414	0.08

HAP: Hipertensión arterial pulmonar; HPTEC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica,; PSAP: presión sistólica de la arteria pulmonar obtenida por cateterismo cardiaco derecho; msnm: metros sobre el nivel del mar

Tabla-8. Signos vitales, clase funcional e índice de gravedad.

	Supervivencia a 7 días					Supervivencia a 30 días				
	Vivos		Muertos		p	Vivos		Muertos		p
	Media	DE	Media	DE		Media	DE	Media	DE	
FC, lpm	88	20	106	32	0.07	87	22	103	29	0.06
TAS, mm Hg	111	16	97	17	0.01	113	16	98	17	0.01
TAD, mm Hg	71	10	64	16	0.10	72	10	64	14	0.05
TAM, mm Hg	85	11	75	16	0.04	86	11	76	15	0.02
PP, mm Hg	40	11	33	7	0.03	41	12	34	7	0.05
Clase funcional	2.6	0.6	2.9	0.8	0.34	2.6	0.5	2.9	0.8	0.16
MPM II, %	6	2	24	22	0.01	6	3	19	21	0.01

FC: frecuencia cardiaca; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica; TAM: tensión arterial media; PP: presión de pulso; MPM II-0: modelo de predicción de mortalidad II al ingreso

Tabla-9. Resultados de los estudios de laboratorio.

	Supervivencia a 7 días					Supervivencia a 30 días				
	Vivos		Muertos		p	Vivos		Muertos		p
	Media	DE	Media	DE		Media	DE	Media	DE	
Hemoglobina, g/dl	15	3	15	2	0.53	16	3	14	3	0.07
Hemoglobina ajustada, g/dl	14	4	14	2	0.53	15	3	13	3	0.04
ADE, %	18	3	20	4	0.30	18	4	19	3	0.40
VGM, fl	82	21	87	11	0.38	79	23	89	10	0.16
HCM, pg	28	4	29	4	0.86	28	4	29	4	0.28
Leucocitos, miles/mm <sup>3</sup>	7	3	12	6	0.01	7	3	11	6	0.05
Plaquetas, miles/mm <sup>3</sup>	148	75	153	70	0.86	145	65	154	80	0.70
VPM, fl	15	23	9	0.5	0.37	18	26	9	0.8	0.34
Sodio sérico, mEq/l	134	6	133	7	0.54	136	4	131	8	0.03
Creatinina sérica, mg/dl	1.2	0.9	1.7	0.8	0.13	1.1	0.5	1.7	1.0	0.03
ALT, U/l	39	93	175	423	0.40	44	106	124	346	0.46
Albúmina, g/dl	3.3	0.6	3.4	0.7	0.67	3.4	0.7	3.3	0.6	0.93
BT, mg/dl	3.5	1.9	2.3	0.5	0.03	2.9	1.5	3.7	2.0	0.27
TP, s	31	23	53	31	0.04	28	20	51	31	0.02
pHa	7.44	0.08	7.28	0.18	0.01	7.43	0.08	7.31	0.17	0.02
PaO <sub>2</sub> , mm Hg	56	26	58	28	0.81	56	27	58	26	0.83
PaCO <sub>2</sub> , mm Hg	26	5	29	15	0.64	27	5	27	13	0.93
HCO <sub>3a</sub> , mEq/l	21	4	15	6	0.01	21	5	16	6	0.01
SAO <sub>2</sub> , %	82	15	77	24	0.48	81	16	79	22	0.77
Lactato, mEq/l	1.4	0.5	6.2	5	0.01	1.3	0.6	5.2	4.8	0.01
FiO <sub>2</sub> , %	25	7	29	14	0.48	25	7	29	14	0.48



Tabla-10. Variables ecocardiográficas.

	Supervivencia a 7 días					Supervivencia a 30 días				
	Vivos		Muertos		p	Vivos		Muertos		p
	Media	DE	Media	DE		Media	DE	Media	DE	
DDVD, mm	53	8	55	13	0.71	52	6	56	12	0.24
DAP AD, mm	68	12	69	21	0.89	67	14	70	17	0.68
DML AD, mm	66	8	65	12	0.81	63	7	67	11	0.32
PSAP, mm Hg	93	20	101	28	0.43	96	20	95	26	0.97
TAPSE, mm	13	4	10	2	0.07	13	4	11	3	0.14
FEVI, %	63	8	58	7	0.10	63	8	59	6	0.09

DDVD: diámetro diastólico del VD; DAP AD: diámetro anteroposterior de la aurícula derecha; DML AD: diámetro mediolateral de la aurícula derecha; PSAP: presión sistólica de la arteria pulmonar; TAPSE: desplazamiento sistólico de plano anular tricuspideo; FEVI: fracción de expulsión del ventrículo izquierdo

Tabla-11. Comorbilidades no cardíacas.

		Supervivencia a 7 días			Supervivencia a 30 días		
		Vivos	Muertos	p	Vivos	Muertos	p
		(n=23)	(n=15)		(n=19)	(n=19)	
n	n		n	n			
Insuficiencia renal crónica	Presente	1	0	$\geq 0.05$	1	0	$\geq 0.05$
	Ausente	22	15		18	19	
Hipotiroidismo	Presente	1	0	$\geq 0.05$	1	0	$\geq 0.05$
	Ausente	22	15		18	19	
Hipertensión arterial sistémica	Presente	7	2	$> 0.05^*$	6	3	$> 0.05$
	Ausente	16	13		13	16	
Diabetes mellitus 2	Presente	1	0	$\geq 0.05$	1	0	$\geq 0.05$
	Ausente	22	15		18	19	
Neoplasias malignas	Presente	0	0	$\geq 0.05$	0	0	$\geq 0.05$
	Ausente	23	15		19	19	
Cirrosis hepática	Presente	0	0	$\geq 0.05$	0	0	$\geq 0.05$
	Ausente	23	15		19	19	

\*  $p < 0.10$

Tabla-12. Factores desencadenantes de la ICDA.

		Supervivencia a 7 días			Supervivencia a 30 días		
		Vivos	Muertos	p	Vivos	Muertos	p
		(n=23)	(n=15)		(n=19)	(n=19)	
		n	n		n	n	
Enfermedad infecciosa aguda	Presente	5	6	$\geq 0.05^*$	3	8	$\geq 0.05^*$
	Ausente	18	9		16	11	
Tromboembolia pulmonar aguda	Presente	0	0	$\geq 0.05$	0	0	$\geq 0.05$
	Ausente	23	15		19	19	
Mal apego al tratamiento ambulatorio	Presente	1	0	$> 0.05$	1	0	$> 0.05$
	Ausente	22	15		18	19	
Arritmias cardiacas	Presente	0	2	$< 0.05$	0	2	$\geq 0.05$
	Ausente	23	13		19	17	
Infarto del VD	Presente	0	0	$\geq 0.05$	0	0	$\geq 0.05$
	Ausente	23	15		19	19	
Insuficiencia renal aguda	Presente	4	3	$\geq 0.05$	2	5	$\geq 0.05$
	Ausente	19	12		17	14	

\*p<0.10

Tabla- 13. Tratamiento de la ICDA.

		Supervivencia a 7 días			Supervivencia a 30 días		
		Vivos (n=23)	Muertos (n=15)	p	Vivos (n=19)	Muertos (n=19)	p
		n	n		n	n	
Furosemide	Utilizado	19	11	$\geq 0.05$	17	13	$\geq 0.05$
	No utilizado	4	4		2	6	
Bumetanida	Utilizado	3	0	$\geq 0.05$	2	1	$\geq 0.05$
	No utilizado	20	15		17	18	
Dobutamina	Utilizado	4	6	$\geq 0.05$	3	7	$\geq 0.05$
	No utilizado	19	9		16	12	
Dopamina	Utilizado	7	5	$\geq 0.05$	7	5	$\geq 0.05$
	No utilizado	16	10		12	14	
Sildenafil	Utilizado	3	2	$\geq 0.05$	2	3	$\geq 0.05$
	No utilizado	20	13		17	16	
Iloprost	Utilizado	0	0	$\geq 0.05$	0	0	$\geq 0.05$
	No utilizado	23	15		19	19	
Norepinefrina	Utilizado	2	9	$< 0.05^*$	0	11	$< 0.05^*$
	No utilizado	21	6		19	8	
VMNI	Utilizado	3	2	$\geq 0.05$	3	2	$\geq 0.05$
	No utilizado	20	13		16	17	
VMI	Utilizado	0	9	$< 0.05^*$	0	9	$< 0.05^{**}$
	No utilizado	23	6		19	10	

\*p<0.001  
 VMNI: ventilación mecánica no invasiva; VMI: ventilación mecánica invasiva

**Tabla-14. Análisis univariado 7 días**

	OR	IC 95%	p
Tensión arterial sistólica	1.07	1.01 a 1.12	0.02
Tensión arterial media	1.07	1.0 a 1.15	0.04
Leucocitos	0.75	0.61 a 0.93	0.01
Tiempo de protrombina	0.97	0.94 a 1.0	0.03
Bicarbonato sérico	1.35	1.04 a 1.75	0.03
MPM II-0	0.86	0.76 a 0.98	0.02
VMI	0.19	0.04 a 0.95	0.04

MPM II-0: modelo de probabilidad de mortalidad al ingreso;  
VMI: ventilación mecánica invasiva

**Tabla-15. Análisis univariado 30 días**

	OR	IC 95%	p
Tensión arterial sistólica	1.06	1.01 a 1.11	0.02
Tensión arterial media	1.07	1.01 a 1.14	0.03
Hemoglobina ajustada a la altitud	1.3	1.0 a 1.69	0.05
Leucocitos	0.85	0.72 a 1.01	0.06
Sodio sérico	1.16	1.0 a 1.35	0.05
Tiempo de protrombina	0.97	0.94 a 1.0	0.03
Bicarbonato sérico	1.26	1.01 a 1.58	0.04
MPM II-0	0.89	0.79 a 1.0	0.06

MPM II-0: modelo de probabilidad de mortalidad al ingreso

**Tabla-16. Análisis multivariado 7 días**

	OR	IC 95%	p
Tensión arterial sistólica	1.08	0.99 a 1.18	0.09
Leucocitos	0.76	0.57 a 1.03	0.08
MPM II-0	0.87	0.73 a 1.03	0.09

MPM II-0: modelo de probabilidad de mortalidad al ingreso

**Tabla-17. Análisis multivariado 30 días**

	OR	IC 95%	P
Tensión arterial sistólica	1.08	1.0 a 1.17	0.04
Sodio sérico	1.15	0.98 a 1.35	0.08
MPM II-0	0.86	0.70 a 1.05	0.13
MPM II-0: modelo de probabilidad de mortalidad al ingreso			



## ANEXO B. Hemoglobina ajustada a la altitud.

Conforme a las especificaciones de la CDC y OMS se sugiere ajustar la hemoglobina a la altitud de residencia de los pacientes para la comparación de resultados.

Altitud (msnm)	Factor de corrección (g/dl)
< 1000	0
1000 a 1249	0.2
1250 a 1749	0.5
1750 a 2249	0.8
2250 a 2749	1.3
2750 a 3249	1.9
3250 a 3749	2.7
3750 a 4249	3.5
4250 a 4749	4.5
4750 a 5249	5.5
≥ 5250	6.7

Hb ajustada = Hb real – factor de corrección

Hb: hemoglobina.

ANEXO C. Modelo de Probabilidad de Mortalidad II al ingreso (MPM II-0).

En el modelo de probabilidad de mortalidad II (MPM II) las variables X se pueden expresar de 2 maneras: valor absoluto (edad en años) o como términos dicotómicos (1, presencia; 0, ausencia). El coeficiente de ponderación (Bi), se obtiene mediante regresión logística múltiple a partir de la cohorte del estudio original, y se multiplica por el valor asignado a la variable X. La sumatoria de cada una de las operaciones más Bo (término constante) dan como resultado el *logit* que sirve para calcular la probabilidad de mortalidad esperada basada en la mortalidad observada en un grupo numeroso de pacientes con características similares [55]. Se aplican las siguientes fórmulas:

$$\text{logit} = \sum \beta_i X_i = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \dots + \beta_i X_i$$

$$i = 13 \text{ o } 15$$

$$\text{Pr} = e^{\text{logit}} / (1 + e^{\text{logit}})$$

$$e = 2.7182818$$

EL MPM II se puede valorar al ingreso (MPM II-0), a las 24 horas (MPM II-24), a las 48 horas (MPM II-48), a las 72 horas (MPM II-72) y entre el día 4 y 7 de estancia en la unidad de terapia intensiva. Los MPM II-24, MPM II-48, y MPM II-72 contienen el mismo número de variables y solo se diferencian por el valor del término constante (Bo) el cual aumenta.

Tabla A-1. Modelo de probabilidad de mortalidad II (MPM II-0).

	$\beta$	x	$\beta x$
<b>Término constante <math>\beta_0</math></b>	-5,46836		-5,46836
<b>Diagnósticos fisiológicos</b>			
Coma o estupor profundo	1,48592	0 o 1	
Frecuencia cardíaca $\geq 150$ /min	0,45603	0 o 1	
Tensión arterial sistólica $\leq 90$ mmHg	1,06127	0 o 1	
<b>Diagnósticos crónicos</b>			
Insuficiencia renal crónica	0,91906	0 o 1	
Cirrosis	1,13681	0 o 1	
Carcinoma metastásico	1,19979	0 o 1	
<b>Diagnósticos agudos</b>			
Fracaso renal agudo	1,48210	0 o 1	<b><math>\beta(x)</math></b>
Arritmia cardíaca	0,28095	0 o 1	
Accidente cerebrovascular	0,21338	0 o 1	
Hemorragia gastrointestinal	0,39653	0 o 1	
Efecto masa intracraneal	0,86533	0 o 1	
<b>Otros</b>			
Edad en años	0,03057	años	
Resucitación cardiopulmonar previa al ingreso	0,56995	0 o 1	
Ventilación mecánica	0,79105	0 o 1	
Causa médica o cirugía no electiva	1,19098	0 o 1	

Tabla A-2. Modelo de probabilidad de mortalidad II a las 24 (MPM II-24) y 48 horas (MPM II-48).

	$\beta$	x	$\beta x$
<b>Término constante <math>\beta_0</math></b>			
A las 24 horas	-5,64592		-5,64592
A las 48 horas	-5,39153		-5,39153
<b>Variables obtenidas al ingreso</b>			
Edad, años	0,03268	años	
Cirrosis	1,08745	0 o 1	
Efecto masa intracraneal	0,91314	0 o 1	
Neoplasia metastásica	1,16109	0 o 1	
Causa médica o cirugía no electiva	0,83404	0 o 1	
<b>Variables evaluadas a intervalos de 24 horas</b>			
Coma o estupor profundo a las 24 horas	1,68790	0 o 1	<b><math>\beta(x)</math></b>
Creatinina $> 2,0$ mg/dl	0,72283	0 o 1	
Infección confirmada	0,49742	0 o 1	
Ventilación mecánica	0,80845	0 o 1	
$P_aO_2 < 60$ mmHg	0,46677	0 o 1	
Tiempo de protrombina $> 3$ seg por encima del control	0,55352	0 o 1	
Diuresis $< 150$ ml en 8 horas	0,82286	0 o 1	
Fármacos vasoactivos durante $\geq 1$ hora	0,71628	0 o 1	

Tabla A-3. Definiciones de variables utilizadas en el modelo de probabilidad de mortalidad II (MPM II) [56].

**Fisiología**

Coma o estupor profundo no debido a sobredosis de fármacos

Para pacientes emergiendo del efecto de relajantes neuromusculares o anestesia o sedación profunda usar con juicio el estado de conciencia previo a la sedación

Coma

Sin respuesta a estímulos (3 puntos de la escala del coma de Glasgow)

Estupor profundo

Posturas de decorticación o descerebración (espontánea o en respuesta a estímulos).

Corresponde a 4-5 puntos de la escala del coma de Glasgow

Frecuencia cardíaca al ingreso a la UTI

≥ 150 lpm en la primera hora

Presión arterial sistólica

≤ 90 mm Hg en la primera hora

**Diagnósticos crónicos**

Insuficiencia renal crónica

Creatinina > 2 mg/dl, con cronicidad en la historia médica

Cirrosis

Hipertensión portal con várices y algún factor de riesgo para hepatopatía crónica registrado en la historia médica

Neoplasias malignas metastásicas

Solo estadios IV registrados o diagnosticados

**Diagnósticos agudos**

Insuficiencia renal aguda

Necrosis tubular aguda o agudización en insuficiencia renal crónica. La forma prerrenal no se incluye

Disritmias cardíacas

Arritmias auriculares o ventriculares. No se incluyen la presencia de arritmias crónicas

Estables

Enfermedad vascular cerebral

Isquémico o hemorrágico (no traumático)

Sangrado gastrointestinal

Hematemesis, melena

Efecto de masa intracraneal

Masa (absceso, tumor, hemorragia subdural) con: desplazamiento de línea media, oclusión de los ventrículos cerebrales, hemorragia en los ventrículos o subaracnoidea, masa visible > 4 cm de diámetro o cualquier masa que refuerce con contraste

**Otros**

Edad

Años cumplidos

Reanimación cardiopulmonar dentro de las primeras 24 horas

Compresiones torácicas, desfibrilación o masaje cardíaco

Ventilación mecánica

Al ingreso o inmediatamente después

Ingreso médico o quirúrgico no programado

Se descarta cirugía electiva (programada 24 horas previas) y en los casos de colocación de catéter de Swan-Ganz preoperatorio en cirugía electiva

### **13. BIBLIOGRAFÍA**

[1] Francois Haddad, Tyler Peterson, Eric Fuh. Characteristics and outcome after hospitalization for acute right heart failure in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circulation heart fail*, 2022;4:692-699.

[2] Chin KM, Rubin LJ. Pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1527-1538.

[3] Rubin LJ. Diagnosis and management of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004;126:7S-10S.

[4] Raymond J. Foley, DO. Right ventricular failure in the Critically Ill Patient With Pulmonary Arterial Hypertension. *Clin Pulm Med*. 2008;15:161-166.

[5] Kurzyna M, Zykowska K, Fijalkowska A, Florczyk M, Wieteska M, Kacprzak A, Burakowski J, Szturmowicz M, Wawrzynska L, Torbicki A. Characteristics and prognosis of patients with decompensated right ventricular failure during the course of pulmonary hypetension. *Kardiol Pol*. 2008;66:1033-1039.

[6] Sztrymf B, Souza R, Bertoletti L, Jais X, Sitbon O, Price LC, Simonneau G, Humbert M. Prognostic factors of acute heart failure in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2010;35:1286-1293.

[7] Fonarow GC, Adams KF Jr, Abraham WT, Yancy CW, Boscardin WJ. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: classification and regression tree analysis. *JAMA*. 2005;293:572-580.

[8] Gheorghiade M, Pang PS. Acute heart failure syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:557-573.

[9] Hoepfer MM, Galie N, Murali S, Olschewski H, Rubenfire M, Robbins IM, Farber HW, McLaughlin V, Shapiro S, Pepke-Zaba J, Winkler J, Ewert R, Opitz C, Westerkamp V, Vachiery JL, Torbicki A, Behr J, Barst RJ. Outcome after cardiopulmonary resuscitation in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:341-344.

[10] Haddad F, Peterson T, Fuh E, Kudelko K, Perez V, Skhiri, et al. Characteristics and outcomes after hospitalization for acute right heart failure in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circ Heart Fail* 2011;4:692-699.

[11] Galie N, Hoepfer MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, Beghetti M, Corris P, Gaine S, Gibbs JS, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J* 2009; 34:1219-1263.

[12] Jonh. J. V. McMurray, Stamatias Adamopoulos, Stefan D. Anker. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. European Heart Journal.

[13] D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fisman AP, Goldring RM, Groves BM, Kernis JT, et al. Survival in patient with primary pulmonary hypertension: results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991;115:343-349.

[14] Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, Elliott CG, Gaine SP, Gladwin MT, Jing ZC, et al. Update clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:S43-S54.

[15] Marius M. Hoeper, John Granton. Intensive Care Unit Management of Patients with Severe Pulmonary Hypertension and Right Heart Failure. *Am J respirat Crit Care Med*, 183; 1114-1124, 2011.

[16] Brimiouille S, Wauthy P, Ewalenko P, Rondelet B, Vermeulen F, Kerbaul F, Naeije R. Single-beat estimation of right ventricular end-systolic pressure-volume relationship. *Am J Physiol Hear Circ Physiol* 2003;284:H1630.

[17] Dias CA, Assad RS, Caneo LF, Abduch MC, Aiello VD, Dias AR, Marcial MB, Oliveira SA. Reversible pulmonary trunk banding. II. An experimental model for

rapid pulmonary ventricular hypertrophy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;124:999-1006.

[18] Simon MA. Right ventricular adaptación to pressure overload. *Curr Opin Crit Care* 2010; 16:237-243.

[19] Greyson CR. The right ventricle and pulmonary circulation: basic concepts. *Rev Esp Cardiol* 2010;63:81-95.

[20] Belenkie I, Smith ER, Tyberg JV. Ventricular interaction: from bench to bedside. *Ann Med* 2001;33:236-241.

[21] Redington AN, Rigby ML, Shinebourne EA, Oldershaw PJ. Changes in the pressure-volume relation of the right ventricle when its loading condition are modified. *Br Heart J* 1990;63:45-49.

[22] Belenkie I, Dani R, Smith E, Tyberg J. Effects of volumen loading during experimental acute pulmonary embolis. *Circulation* 1989;80:178-188.

[23] Steingrub JS, Tidswell M, Higgins TL. Hemodynamic consequences of heart-lung interactions. *J Intensive Care Med*. 2003;18:192-99.

[24] Gan CT, Lankhaar JW, Marcus JT, Westerhof N, Marques KM, Bronzwaer JG, Boonstra A, Postmus PE, Vonk-Noordegraaf A. Impaired left ventricular filling due



to right-to-left ventricular interaction in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;290:H1528-H1533.

[25] Tongers J, Schwerdtfeger B, Klein G, Kempf T, Schaefer A, Knapp JM, Niehaus M, Korte T, Hoeper MM. Incidence and clinical relevance of supraventricular tachyarrhythmias in pulmonary hypertension. *Am Heart J* 2007;153:127-132.

[26] Piazza G, Goldbaner SZ. The acutely decompensated right ventricle. *Chest*. 2005;128:1836-1852.

[27] Casserly B, Klinger JR. The clinical utility of brain natriuretic peptide in pulmonary arterial hipertensión. *PVRI Review* 2010;2(2):85-90).

[28] Humbert M, Sitbon O, Yaici A, Montani D, O'Callaghan DS, Jais X, Parent F, Savale L, Natali D, Gunther S, et al. Survival in incident and prevalent cohorts of pacientes with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2010;36:549-555.

[29] Price LC, Wort SJ, Finney SJ, Marino PS, Brett SJ. Pulmonary vascular and ventricular dysfunction in adult critical care: current and emerging options for management: a systematic literatura review. *Crit Care* 2010; 14:R169.

[30] Zamanian RT, Haddad F, Doyle RL, Weinacker AB. Management strategies for patients with pulmonary hypertension in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2007;35:2037-2050.

[31] Kerbaul F, Rondelet B, Motte S, Fesler P, Hubloue I, Ewalenko P, Naeije R, Brimiouille S. Effects of norepinephrine and dobutamine on pressure load-induced right ventricular failure. *Crit Care Med* 2004;32:1035-1040.

[32] Leier CV, Heban PT, Huss P, et al. Comparative systemic and regional hemodynamic effects of dopamine and dobutamine in patients with cardiomyopathic heart failure. *Circulation* 1978; 58:466-475.

[33] Angle MR, Molloy DW, Penner B, Jones D, Prewitt RM. The cardiopulmonary and renal hemodynamic effects of norepinephrine in canine pulmonary embolism. *Chest* 1989;95:1333-1337.

[34] Kerbaul F, Rondelet B, Motte S, Fesler P, Hubloue I, Ewalenko P, Naeije R, Brimiouille S. Effects of norepinephrine and dobutamine on pressure load-induced right ventricular failure. *Crit Care Med* 2004;32:1035-1040.

[35] Price LC, Forrest P, Sodhi V, Adamson DL, Nelson-Piercy C, Lucey M, Howard LS. Use of vasopressin after caesarean section in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Br J Anaesth* 2007;99:552-555.

[36] Tayama E, Ueda T, Shojima T, Akasu K, Oda T, Fukunaga S, Akashi H, Aoyagi S. Arginine vasopressin is an ideal drug after cardiac surgery for the management of low systemic vascular resistant hypotension concomitant with pulmonary hypertension. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2007;6:715-719.

[37] Yontar OC, Yalta K, Yilmaz MB. Superiority of levosimendan over dobutamine in right ventricle failure. *Crit Care Med* 2010;38:342-343.

[38] Myles PS, Hall JL, Berry CB, Esmore DS. Primary pulmonary hypertension: prolonged cardiac arrest and successful resuscitation following induction of anesthesia for heart-lung transplantation. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1994;8:678-681.

[39] Dunne JV, Chou JP, Viswanathan M, Wilcox P, Huang SH. Cardiac tamponade and large pericardial effusion in systemic sclerosis: a report of four cases and a review of the literature. *Clin Rheumatol* 2011;101:490-494.

[40] Hemmes AR, Gaine SP, Wiener CM. Poor outcomes associated with drainage of pericardial effusion in patients with pulmonary arterial hypertension. *South Med J* 2008; 101:490-494.

[41] Kerstein D, Levy PS, Hsu DT, Hordof AJ, Gersony WM, Barst RJ. Blade balloon atrial septostomy in patients with severe primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1995;91:2028-2035.

[42] Sandoval J, Gaspar J, Peña H, Santos LE, Cordova J, Del Valle K, Rodriguez A, Pulido T. Effect of atrial septostomy on the survival of patients with severe pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. (In press).

[43] *Pulmonary Circulation: Disease and their treatment*. Editores: Andrew J. Peacock, Robert Naeije, Lewis J. Rubin. 3era edición. Edit. Hodder Arnold. E.U.A. 2011. Capítulo Atrial septostomy and other interventional procedures. Autor: Julio Sandoval y Jorge Gaspar. Pag: 391-404)

[44] D'Armani AM, Zanotti G, Ghio S, Magrini G, Pozzi M, Scelsi L, Meloni G, Klersy C, Viganò M. Reverse right ventricular remodeling after pulmonary endarterectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:162-168.

[45] Kramer MR, Valentine HA, Marshall SE, Starnes VA, Theodore J. Recovery of the right ventricle after single-lung transplantation in pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1994;73:494-500.

[46] Hoeper MM, Olschewski H, Ghofrani HA, Wilkens H, Winkler J, Borst MM, Niedermeyer J, Fabel H, Seeger W; German PPH Study Group. A comparison of the acute hemodynamic effects of inhaled nitric oxide and aerosolized iloprost in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:176-182.

[47] Vachierey JL, Huez S, Gillies H, Layton G, Hayashi N, Gao X, Naeije R. Safety, tolerability and pharmacokinetics of an intravenous bolus of sildenafil in patients with pulmonary arterial hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 2011;71:289-292.

[48] Mehya S, Helmersen D, Provencher S, Hirani N, Rubens FD, De Perrot M, Blostein M, Bourtet K, Chandy G, Dennie C, et al. Diagnostic evaluation and management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a clinical practice guideline. *Can Respir J* 2010;17:301-334.

[49] Sullivan KM, Mei Z, Grummer-Strawn L, Parvanta I. Haemoglobin adjustments to define anaemia. *Trop Med Int Health* 2008;13(10):1267-1271.

[50] Fonarow G. Epidemiology and risk stratification in acute heart failure. *Am Heart J*. 2008;155(2):200-207.

[51] Krack A, Sharma R, Figulla HR, Anker SD. The importance of the gastrointestinal system in the pathogenesis of heart failure. *Eur Heart J* 2005;26:2368-2374.

[52] Damman K, Navis G, Smilde T, et al. Decreased cardiac output, venous congestion and association with renal impairment in patients with cardiac dysfunction. *Eur J Heart Fail* 2007;9:872-878.

[53] Kasnitz P, Druger G, Yorra F, Simmons S. Mixed venous oxygen tension and hyperlactatemia. Survival in severe cardiopulmonary disease. *JAMA* 1976;236(6):570-574.

[54] Juneja D, Singh O, Nasa P, Dang R. Comparison of newer scoring systems with the conventional scoring systems in general intensive care population. *Minerva Anestesiol* 2012;78(2):194-200.

[55] Serrano N, García A, Mora ML, Federiani J. Validación de los Mortality Probability Models II al ingreso (MPM II-0), a las 24 horas (MPM II-24), y a las 48 horas (MPM II-48) comparados con las predicciones de mortalidad hospitalaria de APACHE II y SAPS II realizadas en los días 1 y 2 de estancia en UCI. *Medicina Intensiva* 2000;24(2): 49-60.

[56] Lemeshow S, Teres D, FLAR J, Avrunin S, Gehlbach SH, Rapoport J. Mortality Probability Models (MPM II) based on an international cohort of intensive care unit patients. *JAMA* 1993;270:2478-2486.