



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

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA
“IGNACIO CHÁVEZ”

***“CREATININA SÉRICA COMO MARCADOR PRONÓSTICO EN
PACIENTES CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR”***

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA

P R E S E N T A

DR. ERICK DOMÍNGUEZ CANO

TUTOR

DR. TOMÁS RÉNE PULIDO ZAMUDIO



México D.F.

JULIO 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AUTORIZACIÓN DE TESIS



DR. TOMÁS RÉNE PULIDO ZAMUDIO
TUTOR DE TESIS
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE CARDIONEUMOLOGÍA



DR. JOSÉ FERNANDO GUADALAJARA BOO
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



AGRADECIMIENTOS

A Dios y todos los que están muy cerca de Él, por todo lo que significan en mi vida.

A mis papás, por el apoyo y comprensión incondicional, sin ustedes esto sería imposible.

A mi esposa Andrea, por su amor y paciencia.

Al INCMNSZ, por que en tu mística encontré un estilo de vida.

Al INCICH, por dejarme cumplir este sueño.

Al Dr. Tomás Pulido, por su amistad y confianza, por apoyarme desde mis primeros pasos como medico.

Al Dr. José Fernando Guadalajara, por su enseñanza y ejemplo que me ha inspirado a llegar a este Instituto y convertirme en Cardiólogo.

A mis amigos y compañeros por su constante estímulo.

ÍNDICE

	<i>página</i>
<i>RESUMEN</i>	5
<i>INTRODUCCIÓN</i>	9
<i>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</i>	12
<i>JUSTIFICACIÓN</i>	13
<i>OBJETIVOS</i>	14
<i>HIPOTESIS</i>	15
<i>MATERIAL Y MÉTODOS</i>	16
<i>Diseño del estudio</i>	16
<i>Criterios de inclusión</i>	16
<i>Criterios de exclusión</i>	17
<i>Análisis estadístico</i>	18
<i>RESULTADOS</i>	19
<i>DISCUSIÓN</i>	27
<i>CONCLUSIONES</i>	29
<i>REFERENCIAS</i>	30

RESUMEN

Creatinina sérica como marcador pronóstico en pacientes con hipertensión arterial pulmonar.

Introducción: La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una enfermedad devastadora, afecta la circulación pulmonar y resulta en falla cardíaca derecha y muerte. Los marcadores pronósticos actuales están basados en los hallazgos del registro multicéntrico sobre HAP de los Institutos Nacionales de Salud, que utilizó datos colectados a principios de 1980; todos estos pacientes tenían HAP primaria. Con base en ello se creó un modelo de predicción de riesgo a partir de variables hemodinámicas invasivas. En la actualidad, la identificación de nuevos predictores puede ser de utilidad en el manejo de pacientes de alto riesgo.

Objetivo: Investigar si la creatinina sérica es un factor de riesgo independiente en pacientes con HAP.

Métodos: Estudio retrospectivo de una cohorte de pacientes con HAP del grupo I de la Organización Mundial de la Salud, que fueron evaluados en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”. Se analizaron variables hemodinámicas y de laboratorio al ingreso al Instituto. Se documentó la fecha de la muerte.

Resultados: Se evaluaron 74 expedientes. El 64.8% fueron casos de HAP idiopática, el resto HAP asociada a cardiopatía congénita. La supervivencia

global a 5 años fue de 80%. Mediante curva receptor operador (ROC) se determinó un punto de corte de creatinina sérica en 0.9 mg/dl, con mejor predicción de mortalidad (sensibilidad 76%, especificidad 67%). Se realizó análisis de supervivencia con regresión de Cox (seguimiento a 72 meses), al dicotomizar la variable de creatinina, se obtuvo el modelo final, encontrando que un nivel de creatinina >0,9 mg/dl, confiere un OR de 11.9 veces.

Conclusiones: La medición de los niveles de creatinina sérica en pacientes con HAP, constituye un factor pronóstico independiente en la supervivencia de los mismos.

Palabras clave: *hipertensión arterial pulmonar, mortalidad, creatinina sérica, supervivencia, pronóstico.*

ABSTRACT

Serum creatinine as prognostic marker in patients with pulmonary arterial hypertension.

Introduction: Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a devastating disease of the pulmonary circulation that results in right heart failure and death. Current risk prediction in PAH is based on findings from a National Institutes of Health (NIH) registry that uses data collected in the early 1980s. All patients in the NIH study had primary PAH, and the risk prediction model is based on hemodynamic variables obtained during invasive testing. Novel risk predictors would therefore be helpful in management of patients at risk for death.

Objectives: Evaluate serum creatinine as an independent predictor of death in PAH patients.

Methods: We performed a retrospective cohort study of patients with World Health Organization group I PAH evaluated at National Institute of Cardiology “Ignacio Chavez”. Data on laboratory tests, and hemodynamics was determine before medical treatment was started. For each death, the date of death was documented.

Results: 74 patients with PAH diagnosis were studied. Idiopathic PAH was present in 64.8%, the remainder were PAH associated to congenital heart disease. 5-year overall survival was 80%. With a ROC curve analysis, a cutoff value of serum creatinine of 0.9mg/dl has 76% sensitivity and 67% specificity for

mortality. We used a Cox proportional hazards analysis to determine whether serum creatinine was an independent predictor of mortality, the OR was 11.9 for creatinine >0.9mg/dl.

Conclusions: Serum creatinine in patients with PAH may be used as an independent prognostic marker to identify patients at higher risk of death.

Key Words: *pulmonary arterial hypertension, mortality, serum creatinine, survival, outcome.*

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es un síndrome resultante de la restricción al flujo a través de la circulación pulmonar, provocando un incremento de la resistencia vascular pulmonar que culmina en falla cardíaca derecha. Se define como una presión arterial pulmonar media mayor de 25mmHg en reposo, con presión capilar pulmonar menor de 15mmHg, y resistencia vascular pulmonar mayor de 3 unidades Wood. (1) Se subdivide en:

- Idiopática.
- Familiar.
- Asociada a otras patologías como enfermedades de la colágena, cardiopatías congénitas, infección por VIH, hipertensión portal, etc.

La incidencia de HAP es variable dependiendo de su etiología, siendo de 1 a 2 casos por millón de habitantes por año en el caso de hipertensión arterial pulmonar idiopática (HAPI) y de 7 casos por millón de habitantes por año para todo el grupo de HAP, al mismo tiempo la prevalencia se ha estimado entre 6 a 15 casos por millón de habitantes por año para HAPI y para HAP respectivamente. (1)

Una de las mayores contribuciones del registro multicéntrico sobre HAP de los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos (NIH), fue reconocer la variabilidad clínica de esta enfermedad y, por lo tanto, lo difícil que resulta

definir el pronóstico y supervivencia de estos pacientes (1). El pronóstico de la HAPI sin tratamiento específico es sombrío. La supervivencia media de acuerdo al registro de los NIH es de 2.8 años (1) y en México de 4.04 años a partir del diagnóstico (3). Como predictores del pronóstico de estos pacientes se toman en cuenta variables hemodinámicas, ecocardiográficas, clínicas y bioquímicas. Pacientes con HAPI que tienen presión media de arteria pulmonar >60 mmHg, presión auricular derecha >20 mmHg e índice cardiaco <2 l/min/m² tienen peor pronóstico (4). El ecocardiograma es un estudio no invasivo que nos permite evaluar la función ventricular derecha; existen por este método índices que se han asociado con mortalidad como el índice de Tei, TAPSE y la presencia de derrame pericárdico (1,4). En cuanto a variables bioquímicas, pacientes con niveles altos de péptido natriurético cerebral (BNP >1400 pg/ml), ácido úrico (>10 mg/dl), así como troponina T detectable en suero, tienen peor pronóstico (1,4).

Los avances terapéuticos en el terreno de la HAP han modificado sustancialmente la supervivencia de los pacientes afectados. Es por ello importante contar con elementos que permitan discernir su gravedad, el pronóstico y la efectividad de los tratamientos. Debido a que los parámetros establecidos por los NIH se establecieron antes del uso de tratamientos efectivos para esta patología, se ha intentado encontrar nuevos predictores de mortalidad en pacientes que están recibiendo tratamiento; a este respecto un estudio publicado por Gomberg y cols. (5) demostró que en pacientes con HAP bajo tratamiento médico óptimo, la disfunción renal está asociada con menor

supervivencia; la creatinina sérica (Cr) mostró ser un predictor independiente de mortalidad, lo que la establece como un marcador pronóstico en este grupo de pacientes (5).

La disfunción renal es un fuerte predictor independiente de morbilidad y mortalidad en patología cardiovascular (5). La creatinina sérica, un subrogado de la función renal, exhibe plausibilidad biológica para considerarse como predictor de desenlace en pacientes con HAP, ya que su incremento refleja disminución del flujo sanguíneo renal, lo cual es consecuencia de la disminución de la función ventricular derecha (5). Los pacientes con HAP pueden tener disminución de la respuesta renal a los péptidos natriuréticos, lo que establece la interacción riñón-corazón; por eso, inclusive deterioros sutiles de la función renal pueden indicar alteraciones hemodinámicas y aumento de mortalidad en HAP (5).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En estudios previos se establece a la función renal como predictor independiente de muerte por HAP; existe información que sugiere que niveles de creatinina > 1mg/dl identifican un grupo de pacientes con peor pronóstico y 3 veces más riesgo de fallecer (5). Durante el estudio de pacientes con HAP en el Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" (INCICH), en el departamento de Cardioneumología, se ha observado que el deterioro de la función renal se relaciona con la gravedad de la enfermedad y un desenlace fatal, lo que nos plantea la necesidad de estudiar el papel de la función renal como marcador pronóstico en pacientes con HAP.

JUSTIFICACIÓN

La búsqueda de nuevos marcadores pronósticos en pacientes con HAP es particularmente importante, ya que se ha demostrado que la HAP en la población mexicana afecta predominantemente a personas jóvenes y productivas, mujeres en la tercera década de la vida, y a hombres durante la segunda y tercera década, en menor proporción (3). Por otro lado, el poder determinar la gravedad, curso y pronóstico de la enfermedad con base en estudios sencillos y fácilmente disponibles facilitará el manejo.

OBJETIVOS

Investigar si la creatinina sérica es un factor de riesgo independiente de mortalidad en pacientes mexicanos con HAP y establecer un punto de corte que prediga un peor desenlace.

HIPÓTESIS

La disfunción renal es un predictor independiente de mortalidad en pacientes mexicanos con HAP.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Se considerará esta investigación como un estudio observacional, longitudinal, retrospectivo y comparativo. El estudio fue aprobado por el comité de investigación de este Instituto.

Estudio retrospectivo de una cohorte de pacientes con Hipertensión Arterial Pulmonar que fueron evaluados en el INCICH, de enero de 2007 a enero de 2012. Para reunir esta cohorte se buscó en los archivos del INCICH, y se seleccionaron pacientes con diagnóstico de Hipertensión Arterial Pulmonar pertenecientes al grupo I de la Organización Mundial de la Salud (OMS), y que cumplieran con los siguientes criterios:

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar, del grupo 1 de la OMS, confirmado por los siguientes valores hemodinámicos: A) presión arterial pulmonar media (PAPm) >25mmHg en reposo. B) presión capilar pulmonar (PCP) <15mmHg. C) resistencia vascular pulmonar >3 unidades Wood.
- Pacientes en clase funcional II a IV de la New York Heart Association.
- Pacientes registrados en el departamento de Cardioneumología del INCICH.
- Pacientes mayores de 15 años de edad.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con diagnóstico de hipertensión pulmonar de los grupos 2-5 de la Organización Mundial de la Salud.
- Insuficiencia renal crónica.

Mediciones:

A partir de los expedientes clínicos de los pacientes se analizaron valores hemodinámicos, ecocardiográficos y de laboratorio correspondientes a su ingreso al Instituto, es decir, previo al inicio del tratamiento farmacológico. La terapia farmacológica se eligió de acuerdo a los algoritmos usuales (8). Así mismo, cuando ocurrió un deceso se documentó la fecha y causa de éste.

Análisis estadístico:

Se realizó análisis de normalidad con la determinación de sesgo y curtosis, corroborando los datos con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Se excluyeron del análisis las variables con distribución no normal. Se realizó análisis univariado, en donde se incluyó la variable dependiente de mortalidad y las diferentes covariables. Las variables continuas se analizaron con regresión logística, y las variables categóricas con chi cuadrada. Se realizaron diferentes modelos incluyendo todas las covariables que en el análisis univariado obtuvieron $p < 0.25$. Se buscó el modelo más parsimonioso, biológicamente más importante, y con mayor peso estadístico (estimado por curva ROC de la regresión logística, y el log Likelihood). Se realizó búsqueda de interacciones,

generando variables *de novo* producto de la multiplicativa de 2 covariables del modelo, concluyendo ausencia de interacción. Para el ajuste del modelo, se buscó la linealidad de las covariables incluidas, mostrando todas linealidad. Se realizó una curva ROC para determinar el valor de creatinina sérica con mejor predicción de mortalidad. Se realizó análisis de supervivencia de Kaplan-Meier. Se compararon las curvas de Kaplan-Meier con la prueba de Log-Rank. Se realizó análisis de supervivencia con regresión de Cox (seguimiento a 72 meses). Finalmente, al dicotomizar la variable de creatinina, se obtuvo el modelo final de Cox y se elaboró una gráfica de función de supervivencia por regresión de Cox por nivel de creatinina sérica. Los datos fueron analizados con el paquete estadístico para PC SPSS Versión 20. La significancia estadística se determinó con un valor de $p < 0.05$.

RESULTADOS

Se evaluaron los expedientes de 74 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, el 85.1% fueron mujeres, la edad al diagnóstico fue de 31.20 +/- 11.1 años. El 64.8% de los pacientes fueron casos de HAP idiopática, el resto hipertensión arterial asociada a cardiopatía congénita.

En la tabla 1 se presentan las características generales de la población incluida. Se muestran resaltadas las variables con distribución no normal (y que no se incluyeron en la regresión).

TABLA 1. ANÁLISIS DE DISTRIBUCIÓN DE VARIABLES					
VARIABLE	n	Media y DE	Sesgo	Curtosis	p(KS)
Edad de diagnóstico (años)	74	30.9±11.2	0.8	0.4	0.97
Frecuencia cardíaca (lat/m)	30	79.5±13.9	0.02	0.07	0.07
Presión de aurícula derecha (mmHg)	63	9.1±5.9	0.02	0.9	0.27
Presión telesistólica de VD (mmHg)	59	102.8±37.7	0.9	0.5	0.83
Presión telediastólica de VD (mmHg)	64	11.6±7.5	0.02	0.6	0.11
Presión AP sistólica (mmHg)	74	105±31.7	0.3	0.8	0.55
<i>Presión AP diastólica (mmHg)</i>	<i>66</i>	<i>47.9±20</i>	<i>0.02</i>	<i>0.6</i>	<i>0.01</i>
Presión AP media (mmHg)	74	69.3±22.6	0.02	0.7	0.33
Presión en cuña (mmHg)	68	9.7±5.1	0.03	0.8	0.68
Presión venosa de oxígeno (mmHg)	57	64.5±15.5	0.00	0.08	0.06
Gasto cardíaco (l/min)	69	4.32±1.64	0.00	0.00	0.08
Presión sistólica de AP (ecocardiograma, mmHg)	65	106.7±27.2	0.35	0.89	0.58
Talla (cm)	73	158.2±8.3	0.02	0.24	0.28
Peso (Kg)	74	60.6±11.3	0.54	0.37	0.30
Área de superficie corporal (Kg/m ²)	63	1.58±0.24	0.00	0.00	0.34
Hematocrito (%)	70	47±6.6	0.61	0.71	0.93
Hemoglobina (g/dl)	72	15.4±2.3	0.69	0.32	0.40
Leucocitos (x1000*mm ³)	69	7.19±2.1	0.00	0.00	0.71
Plaquetas (x1000*mm ³)	69	191.6±69.2	0.11	0.09	0.71
Creatinina (mmol/L)	74	79.6±15.5	0.19	0.24	0.30

<i>Nitrógeno ureico sérico (mg/dl)</i>	72	15.1±5.8	0.00	0.00	0.03
<i>Tasa de filtrado glomerular (ml/min)</i>	73	110.6±27.2	0.00	0.00	0.00
Ácido úrico (mg/dl)	59	7.2±3.2	0.00	0.00	0.10
<i>Bilirrubina total (mg/dl)</i>	68	1.42±1.27	0.00	0.00	0.00
<i>Bilirrubina directa (mg/dl)</i>	49	0.66±1.11	0.00	0.00	0.00
Bilirrubina indirecta (mg/dl)	26	1±0.89	0.00	0.00	0.26
Aspartato aminotransferasa (U/L)	71	25±8.6	0.00	0.19	0.29
<i>Alanino aminotransferasa (U/L)</i>	71	20.9±12.6	0.00	0.00	0.01
Albumina sérica (g/L)	50	4.1±0.5	0.09	0.28	0.15
Presencia de FOP (frecuencia/%)	72	12(17%)	--	--	--
Mortalidad (frecuencia/ %)	74	13(18%)	--	--	--
VD: Ventrículo derecho; AP: Arteria pulmonar; FOP: Foramen oval permeable					

Posterior al análisis de distribución, se verificaron variables con pérdidas mayores del 20%, y con base en su importancia biológica o presencia de sustituto, se decidieron eliminar del análisis subsecuente las variables de frecuencia cardiaca, presión venosa de O₂, bilirrubinas directa e indirecta y albumina sérica.

Una vez realizado el análisis anterior se procedió al análisis univariado, en donde se incluyeron la variable dependiente de mortalidad y las diferentes covariables. Las variables continuas se analizaron con regresión logística, y las variables categóricas con chi cuadrada.

Los resultados se presentan en la tabla 2.

TABLA 2. ANÁLISIS UNIVARIADO PARA MORTALIDAD			
VARIABLE	Error estándar	OR	p
Edad de diagnóstico (años)	0.029	1.02	0.39
Presión de aurícula derecha (mmHg)	0.060	1.09	0.11
Presión telesistólica de VD (mmHg)	0.009	0.99	0.87
Presión telediastólica de VD (mmHg)	0.056	1.15	0.00
Presión AP sistólica (mmHg)	0.010	1.00	0.35
Presión AP diastólica (mmHg)	0.017	1.01	0.43
Presión AP media (mmHg)	0.013	1.01	0.26
Presión en cuña (mmHg)	0.066	1.06	0.28
Gasto cardiaco (l/min)	0.172	1.04	0.19
Presión sistólica de AP (ecocardiograma, mmHg)	0.015	0.96	0.05
Talla (cm)	0.038	1.04	0.19
Peso (Kg)	0.028	1.00	0.79
Área de superficie corporal (Kg/m ²)	5.17	2.98	0.52
Hematocrito (%)	0.048	1.00	0.89
Hemoglobina (g/dl)	0.131	0.96	0.79
Leucocitos (x1000*mm ³)	0.157	0.98	0.91
Plaquetas (x1000*mm ³)	0.005	0.99	0.20
Creatinina (mmol/L)	0.026	1.07	0.00
Nitrógeno ureico sérico (mg/dl)	0.056	1.12	0.02
Tasa de filtrado glomerular (ml/min)	0.005	0.99	0.81
Ácido úrico (mg/dl)	0.107	1.12	0.21
Bilirrubina total (mg/dl)	0.336	1.49	0.07
Aspartato aminotransferasa (U/L)	0.039	1.08	0.03
Alanino aminotransferasa (U/L)	0.025	1.01	0.62
Presencia de FOP (frecuencia/%)	--	1.13	0.88

Se realizaron diferentes modelos incluyendo todas las covariables que en el análisis univariado obtuvieron $p < 0.25$. Se buscó el modelo que presentara el mayor peso estadístico. El modelo seleccionado se muestra en la tabla 3. En la figura 1 se observa el área bajo la curva del modelo anterior.

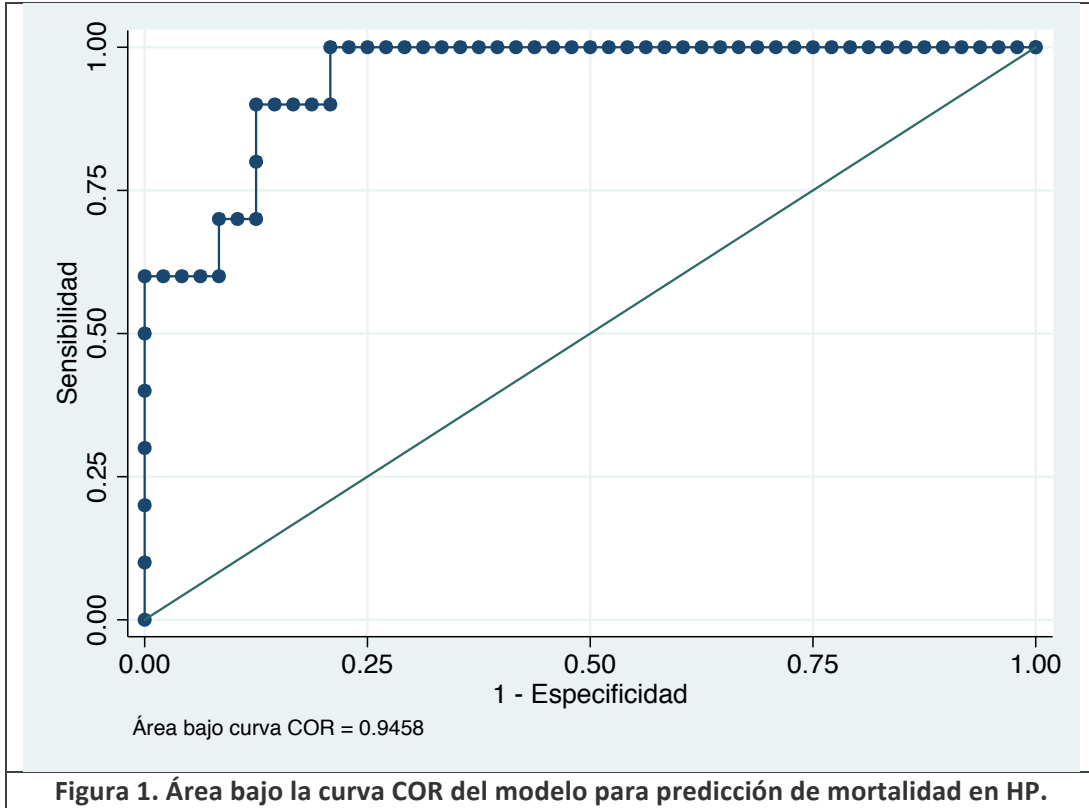


TABLA 3. ANÁLISIS MULTIVARIADO PARA MORTALIDAD			
VARIABLE	Error estándar	OR	p
Presión telediastólica de VD (mmHg)	0.090	1.14	0.09
Gasto cardíaco (l/min)	0.245	0.39	0.13
Creatinina (mmol/L)	0.045	1.11	0.00
Aspartato aminotransferasa (U/L)	0.090	1.16	0.05
LR chi2=29.44; p=0.00, R2=0.55, Log likelihood:-11.94; ABC:0.9458			

Se realizó búsqueda de interacciones, generando variables *de novo* producto de la multiplicativa de 2 covariables del modelo, concluyendo ausencia de interacción. Ver tabla 4.

TABLA 4. ANÁLISIS MULTIVARIADO PARA BUSQUEDA DE INTERACCIÓN		
VARIABLE	OR	p
PTDVD*AST	1.01	0.41
PTDVD*Creatinina	1.00	0.29
PTDVD*GC	1.00	0.89
GC*Creatinina	0.96	0.37
GC*AST	0.96	0.59
Creatinina*AST	0.99	0.58

PTDVD: Presión telediastólica de VD; GC: Gasto cardíaco; AST: Aspartato aminotransferasa

Para el ajuste del modelo preliminar, se busco la linealidad de las covariables incluidas, mostrando todas linealidad. Los resultados se grafican en la figura 2.

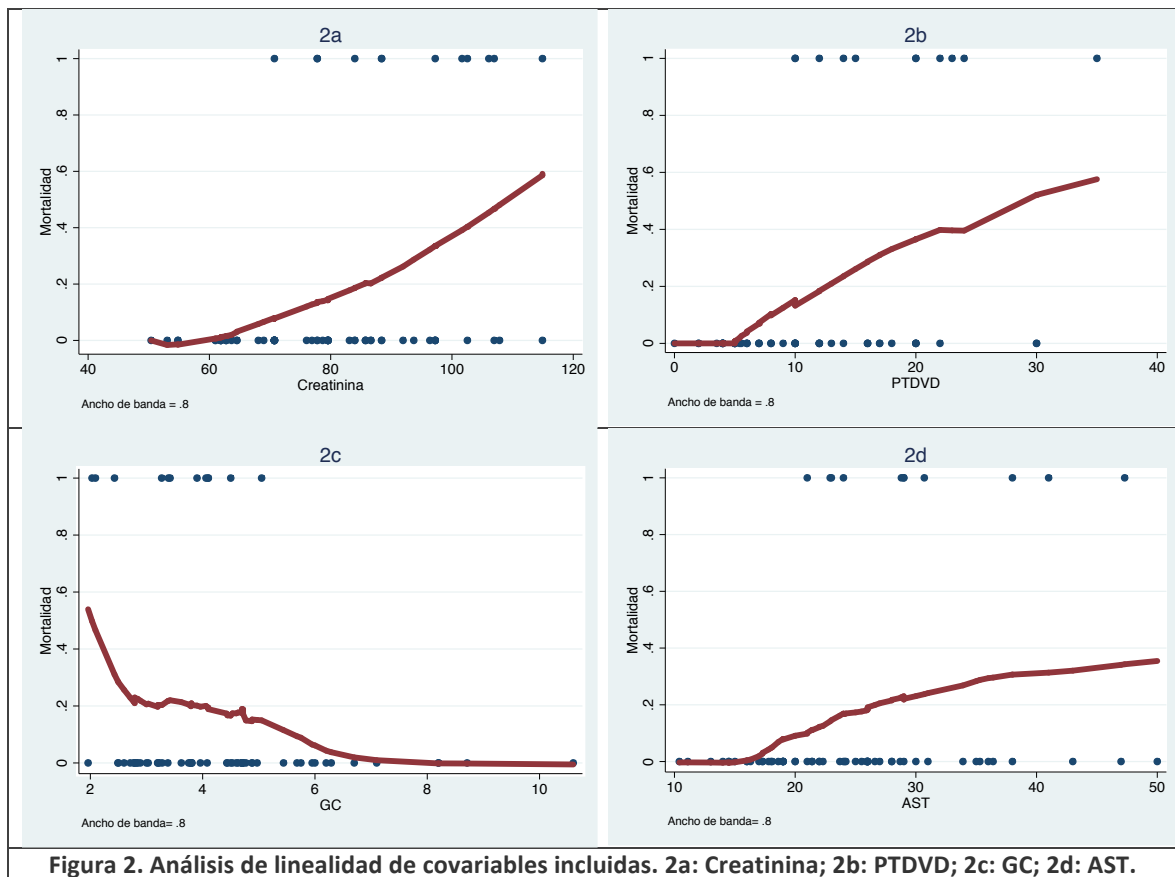
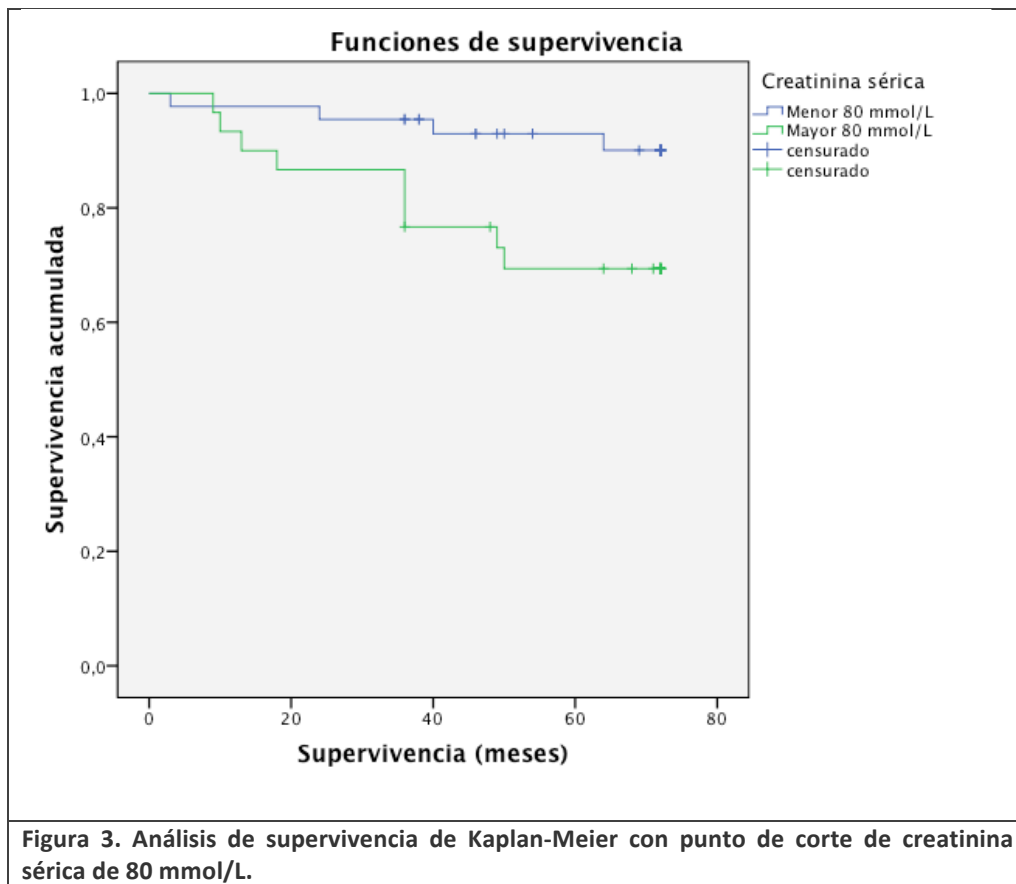


Figura 2. Análisis de linealidad de covariables incluidas. 2a: Creatinina; 2b: PTDVD; 2c: GC; 2d: AST.

Se construyó una curva ROC para determinar el valor de creatinina sérica que mostrara mejor predicción de mortalidad, encontrando que con un punto de corte de 80 mmol/L (0.9 mg/dl) se obtiene sensibilidad de 76% y especificidad de 67%, de forma univariada. Se realizó análisis de supervivencia de Kaplan-Meier con un corte de creatinina sérica de 80 mmol/L, observando diferencias estadísticamente significativas entre ambas curvas, con $p=0.02$, calculada por Log Rank de Mantel-Cox. Los resultados se observan en figura 3.



Utilizando el seguimiento a 72 meses, se realizó análisis de supervivencia con regresión de Cox, el cual se observa en la tabla 5.

TABLA 5. ANÁLISIS MULTIVARIADO PARA SUPERVIVENCIA POR COX

VARIABLE	Wald	OR	p
Presión telediastólica de VD (mmHg)	2.0	1.06	0.15
Gasto cardíaco (l/min)	1.7	0.63	0.18
Creatinina (mmol/L)	7.8	1.06	0.00
Aspartato aminotransferasa (U/L)	5.4	1.09	0.02

Finalmente, al dicotomizar la variable de creatinina con punto de corte en 80 mmol/L, podemos obtener el siguiente modelo de Cox que se muestra en la tabla 6. La gráfica de supervivencia de este modelo se muestra en la figura 4.

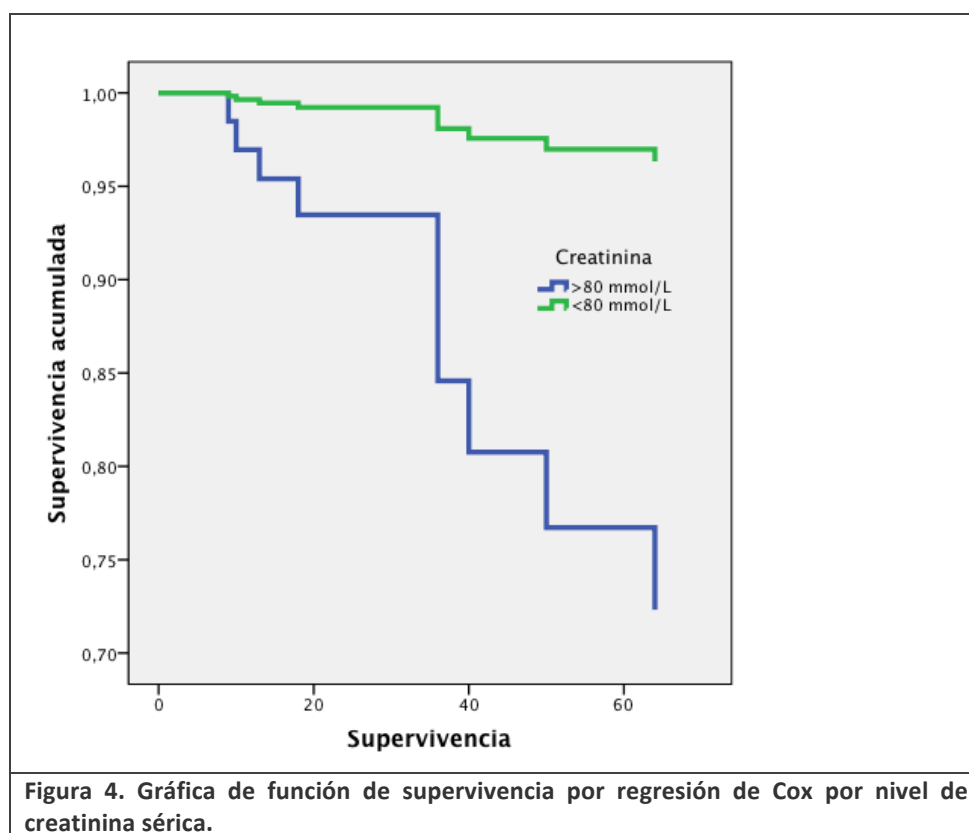


TABLA 6. ANÁLISIS MULTIVARIADO PARA SUPERVIVENCIA POR COX			
VARIABLE	Wald	OR	p
Presión telediastólica de VD (mmHg)	4.7	1.09	0.03
Gasto cardíaco (l/min)	1.8	0.63	0.17
Creatinina > 80 mmol/L	7.9	11.9	0.00
Aspartato aminotransferasa (U/L)	6.8	1.11	0.00

Al introducir las variables con técnica de stepwise según su Wald, obtenemos los siguientes coeficientes, en la tabla 7.

TABLA 7. ANÁLISIS MULTIVARIADO PARA SUPERVIVENCIA POR COX METODO STEPWISE		
VARIABLE	Beta	p
Presión telediastólica de VD (mmHg)	0.106	0.00
Creatinina > 80 mmol/L	2.159	0.00
Aspartato aminotransferasa (U/L)	0.083	0.01

Con la fórmula de regresión de Cox, obtenemos la siguiente ecuación:

$$S(t) = S_0(t) e^{[(0.1)(\text{mmHg de PTDVD})+(2.159 \text{ si Creatinina} > 80\text{mmol/L})+(0.08)(\text{U/L de AST})].}$$

DISCUSIÓN

En este estudio se muestra que la disfunción renal es un fuerte predictor independiente de mortalidad en pacientes mexicanos con HAP del grupo I de la OMS. Se demuestra que un deterioro mínimo de la función renal se asoció con peor desenlace, definiendo como punto de corte un nivel de creatinina 0,9 mg/dl, a partir del cual la cohorte se dicotomiza en un grupo con riesgo 9.9 veces más de muerte (OR 11.9). El hallazgo de que la creatinina sérica está asociada con mortalidad es sumamente relevante y práctico. Es importante resaltar que esta variable identifica a los pacientes con mal pronóstico, incluso con terapia farmacológica específica; esto implica, que con una simple medida a la cabecera del enfermo o en la consulta de primera vez, se podría determinar el pronóstico, curso y desenlace de la enfermedad. Sin duda, los resultados de este estudio serán útiles para determinar una mejor estrategia de tratamiento y seguimiento. Es aquí cuando la búsqueda de marcadores accesibles y ampliamente disponibles se hace importante. Será necesario validar de manera prospectiva la utilidad de este marcador pronóstico en este grupo de pacientes. La supervivencia global de esta cohorte fue de 80%, y al separarla por grupos no encontramos diferencia entre HAP idiopática y cardiopatía congénita, aunque se ha descrito previamente que pacientes con HAP asociada a cardiopatía congénita tienen mayor supervivencia que los pacientes idiopáticos; muy probablemente la similitud en la supervivencia de los pacientes en nuestro análisis pueda deberse al efecto de diferentes medicamentos específicos para

el tratamiento de la HAP. Los resultados de este estudio concuerdan con otros estudios publicados, en donde se establece el papel de la creatinina como factor independiente de supervivencia en pacientes con HAP. Las razones para la asociación independiente entre incrementos discretos en la creatinina y mortalidad son muchos; consideramos que un aumento modesto en las cifras de creatinina en este grupo de pacientes puede ser un indicador sensible de descenso del gasto cardiaco, hipoflujo renal y congestión venosa. A este respecto, existen notas informativas de que pacientes con HAP y microalbuminuria tienen mayor riesgo de falla cardiaca derecha, lo cual traduce hipertensión venosa renal y congestión a este nivel. Sin duda, la función renal es un marcador sensible de la hemodinámica de pacientes con HAP. Si bien los resultados de este estudio deben tomarse con cautela, obligan a prestar atención a la creatinina y a considerarla en la toma de decisiones en cuanto a tratamiento, seguimiento y pronóstico. Estos resultados deberán motivar el desarrollo de nuevas estrategias y algoritmos para identificar a pacientes de alto riesgo.

CONCLUSIONES

La medición de los niveles de creatinina sérica en pacientes con HAP, constituye un factor pronóstico independiente en la supervivencia de los mismos. Debido a que se trata de una medición no invasiva, y ampliamente disponible en nuestro país, la determinación de creatinina sérica en pacientes mexicanos con HAP sería de gran utilidad para establecer el pronóstico y decidir oportunamente el inicio de medicamentos específicos como tratamiento para la enfermedad. Se deberá validar su utilidad de forma prospectiva.

REFERENCIAS

1. McLaughlin V, Archer S, Badesch D, et al. ACC/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension: a report of the American college of cardiology foundation. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:1573-619.
2. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: Results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:1023–30.
3. Sandoval J, Bauerle O, Palomar A, et al. Survival in primary pulmonary hypertension: validation of a prognostic equation. *Circulation.* 1994;89: 1733-44.
4. Badesch D, Champion H, Gomez M, et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009;S55-66.
5. Sanjiv S, Thenappan T, Rich S. Association of Serum Creatinine With Abnormal Hemodynamics and Mortality in Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation.* 2008;117;2475-2483.
6. Kawut S, Horn E, et al. New predictors of outcome in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol.* 2005;95:199–203.
7. Yeo T, Dujardin K, Tei C, McGoon MD, Value of a Doppler-derived index combining systolic and diastolic time intervals in predicting outcome in primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol.* 1998;81:1157-61.

8. Kirkpatrick M, Vannan M, Narula S. Echocardiography in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50:381-396.
9. Galie N, Naeije R, Simonneau G, Rubin LJ. Comparative analysis of clinical trials and evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:81S– 88S.
10. Barger AC, Yates FE, Rudolph AM: Renal hemodynamics and sodium excretion in dogs with graded valvular damage, and in congestive failure. *Am J Physiol.* 2000;601–608.
11. European Society of Cardiology, European Respiratory Society, International Society of Heart and Lung Transplantation. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hipertensión. *European Heart Journal.* 2009;30:2493–2537.
12. Ledsome JR, Kan WO: Reflex changes in hindlimb and renal vascular resistance in response to distention of the isolated pulmonary arteries of the dog. *Circ Res.* 1977;40:64–72.
13. Coleridge JC, Kidd C: Reflex effects of stimulating baroreceptors in the pulmonary artery. *J Physiol.* 1963;166:197–210.
14. Schrier RW: Decreased effective blood volume in edematous disorders: What does this mean? *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:2028–2031.
15. Schrier RW: Body fluid volume regulation in health and disease: A unifying hypothesis. *Ann Intern Med.* 1990;113: 155–159.

16. Sarnak MJ, Levey AS, Coresh J, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2003;108:2154–2169.
