

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA**



TESIS DOCTORAL

**Hipertensión pulmonar en pacientes con enfermedad renal
crónica: prevalencia factores asociados y valor pronóstico**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Javier Eduardo Reque Santivañez

Directores

**Juan Manuel López Gómez
Manuel Praga Terente
Nayara Panizo González**

Madrid, 2018

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



**HIPERTENSIÓN PULMONAR EN PACIENTES CON
ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA: PREVALENCIA
FACTORES ASOCIADOS Y VALOR PRONÓSTICO**

TESIS DOCTORAL

Javier Eduardo Reque Santivañez

Madrid, 2017

**HIPERTENSIÓN PULMONAR EN LA ENFERMEDAD RENAL
CRÓNICA. PREVALENCIA, DETERMINANTES
Y VALOR PRONÓSTICO**

Memoria para optar al grado de doctor

Presentada por:

Javier Eduardo Reque Santivañez

Bajo la dirección de:

Dr. Juan Manuel López-Gómez

Dr. Manuel Praga Terente

Dra. Nayara Panizo Gonzalez

Madrid, 2017

INFORME DIRECTOR 1

La memoria presentada por el Doctorando Javier Reque para optar al Grado de Doctor constituye un trabajo exhaustivo sobre la hipertensión pulmonar en la enfermedad renal crónica, tema de gran originalidad y actualidad. Los objetivos quedan bien definidos y el desarrollo del trabajo da respuesta adecuada a los mismos.

La metodología empleada es adecuada, el tiempo de seguimiento es suficiente para evaluar el efecto de la hipertensión pulmonar en el pronóstico de los pacientes y el análisis estadístico es también adecuado para el diseño del estudio.

Se incluyen dos poblaciones de pacientes con un tamaño muestral suficiente, los resultados obtenidos en el estudio son más que satisfactorios, confirman la hipótesis de trabajo y aportan nueva información sobre los factores que pueden influir en el desarrollo de la hipertensión pulmonar en la enfermedad renal crónica. En suma, se trata de un estudio riguroso que trata de evaluar una patología muy escasamente estudiada en este tipo de pacientes.

En la discusión, se analizan todos los aspectos relevantes del estudio y las conclusiones están claras, son concisas y se ajustan a los objetivos del estudio.

Además, esta memoria viene avalada por la publicación previa de varios trabajos del Doctorando.

Por todo ello, considero que este estudio puede ser presentado para su defensa como Tesis Doctoral.



Dr. Juan Manuel López-Gómez

Hospital General Universitario Gregorio Marañón

INFORME DIRECTOR 2

El Licenciado en Medicina D. Javier Eduardo Reque Santivañez ha desarrollado bajo la dirección de los Dres Juan Manuel López Gómez, Nayara Panizo y el que esto suscribe, el trabajo “HIPERTENSIÓN PULMONAR EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA. PREVALENCIA, DETERMINANTES Y VALOR PRONÓSTICO” para ser defendido como Tesis Doctoral en la Universidad Complutense de Madrid.

Mediante este informe deseo acreditar el excelente trabajo que ha desarrollado, reuniendo y analizando rigurosamente dos cohortes de pacientes con enfermedad renal crónica para evaluar la prevalencia, factores de riesgo e influencia sobre mortalidad de la hipertensión pulmonar. La recogida de datos y el estudio estadístico han permitido obtener resultados de notable solidez, que ofrecen una panorámica ciertamente interesante de la hipertensión pulmonar como una comorbilidad frecuente e importante de la enfermedad renal crónica.

El interés y calidad científica del estudio vienen avalados además por 3 publicaciones lideradas por el autor de esta Tesis Doctoral. Por todo ello, considero que este trabajo reúne los requisitos adecuados para ser defendido como Tesis Doctoral.

En Madrid, a 13 de Enero de 2017,



Manuel Praga Terente

Profesor Titular de Medicina, Departamento de Medicina Universidad Complutense

Jefe de Servicio de Nefrología, Hospital 12 de Octubre, Madrid.

INFORME DIRECTOR 3

El estudio “HIPERTENSIÓN PULMONAR EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA. PREVALENCIA, DETERMINANTES Y VALOR PRONÓSTICO” realizado por Javier Eduardo Reque Santivañez para optar al grado de doctor, versa sobre un tema de notable originalidad en el campo de la insuficiencia renal crónica, abarcando no solo la etapa de tratamiento renal sustitutivo sino también los estadios más precoces. Los objetivos principal y secundarios están correctamente definidos y el diseño metodológico es adecuado, consiguiendo dar adecuada respuesta a dichos objetivos.

El doctorando ha reunido con gran rigor metodológico datos clínicos de gran importancia y solidez. El tiempo de seguimiento es suficiente para evaluar el impacto de la hipertensión pulmonar en el pronóstico vital y cardiovascular de los pacientes, así como su influencia en la evolución de la insuficiencia renal. El tamaño muestral es suficiente y con todo ello se han obtenido resultados muy interesantes y novedosos, que confirman la hipótesis de trabajo y tienen sin duda una notable trascendencia clínica para la comprensión de una entidad poco conocida y estudiada en los pacientes con enfermedad renal crónica, con gran impacto sobre su pronóstico tanto en la etapa prediálisis como una vez son sometidos a tratamiento renal sustitutivo. En la discusión se analizan todos los aspectos más relevantes del estudio y se comparan adecuadamente con los disponibles en la literatura. Las conclusiones son concisas y claras, ajustándose adecuadamente a los objetivos del estudio.

Por todo ello, este trabajo puede ser presentado para su defensa como Tesis Doctoral.

Castellón a 30 de diciembre de 2016.



Fdo: Dra. Nayara Panizo

BBRAUN AVITUM

AGRADECIMIENTOS

A mi madre por inculcarme valores que día a día me ayudan a tomar las decisiones adecuadas, por hacer de mis hermanos y de mí, las personas que somos ahora y sobre todo por aceptar y entender que debía perseguir mis sueños, aunque ello signifique estar un poco lejos.

A mi esposa Nayara por estar siempre a mi lado, por enseñarme a disfrutar de los pequeños detalles y por aceptar compartir conmigo el camino de la vida formando nuestra propia familia que ahora empieza a crecer. A mi pequeño Lucas, aunque aún no naciste ya eres parte importante de mi vida.

A todos los grandes Nefrólogos que conocí en el hospital Gregorio Marañón por ser siempre ejemplo de profesionalidad e inculcar en mí la pasión por esta ciencia. A mis compañeros de residencia y muy especialmente a mi mejor amigo y confidente Borja Quiroga por entenderme siempre y por haber hecho tan fáciles mis primeros meses en este país.

Al Doctor Manuel Praga por confiar en este proyecto. Al Doctor Juan Manuel López-Gómez tutor de residencia y director de esta tesis por su paciencia, dedicación y buenos consejos siempre.

Tabla de contenidos

1. RESUMEN	16
2. SUMMARY	21
3. INTRODUCCIÓN	26
3.1. DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA	28
3.2. CLASIFICACIÓN DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR	36
3.3. FISIOPATOLOGÍA.	53
3.4. DIAGNÓSTICO	60
4. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	63
5. HIPERTENSIÓN PULMONAR EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA NO EN DIÁLISIS	65
5.1. DISEÑO DEL ESTUDIO	66
5.2. MATERIAL Y MÉTODOS	66
5.3. RESULTADOS	71
5.3.1. Prevalencia y factores de riesgo para el desarrollo de hipertensión pulmonar.	71
5.3.2. Hipertensión pulmonar como factor de riesgo de eventos cardiovasculares.	81
5.3.3. Hipertensión pulmonar y riesgo de muerte.	84
6. HIPERTENSIÓN PULMONAR EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN HEMODIÁLISIS	87
6.1. DISEÑO DEL ESTUDIO	88
6.2. MATERIAL Y MÉTODOS	88
6.3. RESULTADOS	92
6.3.1. Prevalencia y factores de riesgo para el desarrollo de hipertensión pulmonar.	92
6.3.2. Hipertensión pulmonar como factor de riesgo de eventos cardiovasculares.	97
6.3.3. Hipertensión pulmonar y riesgo de mortalidad	100
7. DISCUSIÓN INTEGRADORA	103
7.1. PREVALENCIA Y FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE DE HIPERTENSIÓN PULMONAR	104
7.2. HIPERTENSIÓN PULMONAR COMO FACTOR DE RIESGO DE EVENTOS CARDIOVASCULARES Y MORTALIDAD	113
8. CONCLUSIONES	118
9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	121
ANEXO 1. ARTÍCULOS PUBLICADOS EN RELACIÓN CON LA TESIS	139

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1. PREVALENCIA DE ERC EN FUNCIÓN DEL ESTADIO. PARTICIPANTES NHANES EN LOS PERIODOS 1988-2012 30

FIGURA 2. INCIDENCIA EN TRATAMIENTO RENAL SUSTITUTIVO 2006 – 2014. REGISTRO ESPAÑOL DE ENFERMOS RENALES 31

FIGURA 3. PREVALENCIA EN TRATAMIENTO RENAL SUSTITUTIVO 2006 – 2014. REGISTRO ESPAÑOL DE ENFERMOS RENALES 32

FIGURA 4. SEXO 72

FIGURA 5. ETIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA 73

FIGURA 6. COMORBILIDADES PRESENTES AL MOMENTO DE LA INCLUSIÓN 74

FIGURA 7. PREVALENCIA DE HIPERTENSIÓN PULMONAR EN DISTINTOS ESTADOS DE ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA 78

FIGURA 8. KAPLAN-MEIER. EVENTOS CARDIOVASCULARES 82

FIGURA 9. KAPLAN-MEIER. MORTALIDAD POR TODAS LAS CAUSAS 85

FIGURA 10. KAPLAN-MEIER. SUPERVIVENCIA ACUMULADA LIBRE DE EVENTOS CARDIOVASCULARES 98

FIGURA 11. KAPLAN-MEIER. ESTIMACIÓN DE SUPERVIVENCIA ACUMULADA 101

INDICE DE TABLAS

TABLA 1. CLASIFICACIÓN DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR. ADAPTADO DE REFERENCIA [3] 37

**TABLA 2. FÁRMACOS Y TÓXICOS ASOCIADOS CON EL DESARROLLO DE HIPERTENSIÓN PULMONAR.
ADAPTADO DE REFERENCIA [3]..... 40**

**TABLA 3. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA POBLACIÓN (DATOS DEMOGRÁFICOS Y CLÍNICOS). LOS
PACIENTES FUERON DIVIDIDOS EN ARREGLO A LA PRESENCIA O AUSENCIA DE HIPERTENSIÓN
PULMONAR. 75**

**TABLA 4. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA POBLACIÓN (DATOS ANALÍTICOS, ECOCARDIOGRÁFICOS Y
TRATAMIENTO). LOS PACIENTES FUERON DIVIDIDOS EN ARREGLO A LA PRESENCIA O AUSENCIA DE
HIPERTENSIÓN PULMONAR..... 76**

**TABLA 5. PREVALENCIA DE HIPERTENSIÓN PULMONAR EN DIFERENTES ESTADIOS DE ENFERMEDAD RENAL
CRÓNICAS..... 79**

**TABLA 6. FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE HIPERTENSIÓN PULMONAR (REGRESIÓN DE
COX)..... 80**

TABLA 7. VARIABLES PREDICTORAS DE EVENTOS CARDIOVASCULARES..... 83

TABLA 8. VARIABLES PREDICTORAS DE MORTALIDAD POR TODAS LAS CAUSAS..... 86

**TABLA 9. CARACTERÍSTICAS BASALES (DATOS DEMOGRÁFICOS Y CLÍNICOS). LOS PACIENTES FUERON
DIVIDIDOS EN ARREGLO A LA PRESENCIA O AUSENCIA DE HIPERTENSIÓN PULMONAR. 93**

**TABLA 10. CARACTERÍSTICAS BASALES (DATOS ANALÍTICOS, ACCESO VASCULAR Y PARÁMETROS
ECOCARDIOGRÁFICOS). LOS PACIENTES FUERON DIVIDIDOS EN ARREGLO A LA PRESENCIA O
AUSENCIA DE HIPERTENSIÓN PULMONAR. 94**

**TABLA 11. PREVALENCIA DE HIPERTENSIÓN PULMONAR Y PRESIÓN SISTÓLICA DE ARTERIA PULMONAR
(PSAP) 95**

TABLA 12. FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE HIPERTENSIÓN PULMONAR..... 96

TABLA 13. VARIABLES PREDICTORAS DE EVENTOS CARDIOVASCULARES..... 99

TABLA 14. VARIABLES PREDICTORAS DE MORTALIDAD POR TODAS LAS CAUSAS. 102

LISTADO DE ABREVIATURAS

HTP: Hipertensión pulmonar

ERC: Enfermedad renal crónica

FG: Filtrado glomerular

CV: Cardiovascular

TRS: Tratamiento renal sustitutivo

HTAP: Hipertensión arterial pulmonar

PAPm: presión pulmonar media

GPT: Gradiente de presión transpulmonar

PCP: Presión capilar pulmonar en cuña

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

RVP: resistencia vascular pulmonar

DLCO: Difusión pulmonar de monóxido de carbono

PSAP: Presión sistólica de arteria pulmonar

BNP: Péptido natriurético cerebral

NtProBNP: Fragmento aminoterminal del péptido natriurético cerebral

TC: Tomografía computarizada

RMN: resonancia magnética nuclear

ON: óxido nítrico

VIT: Velocidad máxima del jet de insuficiencia tricúspide

PAD: Presión en la aurícula derecha

TNTas: troponina t de alta sensibilidad

TGF- β : Factor transformador del crecimiento β

HTPP: Hipertensión pulmonar asociada con hipertensión portal

CCD: Cateterismo cardiaco derecho

ADMA: Dimetil arginina asimétrica

1. RESUMEN

Introducción.

La hipertensión pulmonar es un trastorno progresivo y potencialmente fatal, que puede ser resultado de una patología cardiovascular subyacente, de una alteración intrínseca de la vasculatura pulmonar o una combinación de ambos factores. Su prevalencia e influencia en el pronóstico está bastante documentada en la población general. Sin embargo, la evidencia acerca de la prevalencia de la hipertensión pulmonar en pacientes con enfermedad renal crónica y su valor pronóstico es escasa. Los principales objetivos de los estudios presentados en ésta tesis doctoral son: analizar la prevalencia de hipertensión pulmonar en pacientes con enfermedad renal crónica, los factores asociados con mayor riesgo de presentar esta entidad y su implicación en el pronóstico de estos pacientes.

Métodos.

Realizamos dos estudios de diferentes diseños y metodologías:

El primero de ellos, un estudio prospectivo. Incluyendo pacientes con enfermedad renal crónica en estadios 3-5 no dependientes de diálisis. Se realizó un análisis de regresión logística multivariante para analizar los predictores independientes de hipertensión pulmonar. Realizamos, así mismo, modelos de Cox ajustados para establecer los predictores independientes de mortalidad y eventos cardiovasculares.

El segundo estudio, retrospectivo, incluyendo únicamente pacientes prevalentes en hemodiálisis, las determinaciones analíticas se realizaron tras mantener congeladas las muestras en la seroteca del hospital.

En ambos estudios se utilizó la ecocardiografía doppler 2D para el diagnóstico de hipertensión pulmonar, estableciendo como punto de corte los 35 mmHg de presión sistólica de arteria pulmonar.

Resultados.

En el primer estudio, reclutamos 353 pacientes. Se encontró hipertensión pulmonar en 94 de ellos (26.6%). Observamos un aumento en la prevalencia de hipertensión pulmonar de forma paralela a la disminución de la función renal: 21.6%, 24.1% y 31.7% en estadios 3, 4 y 5 respectivamente. Los predictores independientes de hipertensión pulmonar fueron: la edad, el menor filtrado glomerular, el antecedente de eventos cardiovasculares, los niveles elevados de NtProBNP, la presencia de una fístula arteriovenosa y la disfunción ventricular izquierda (diastólica y sistólica). A lo largo del seguimiento de 22 meses, 71 pacientes fallecieron (20%) de los cuales, 27 (16.9%) se encontraban en el grupo sin hipertensión pulmonar y 44 (28.7%) en el grupo de pacientes con hipertensión pulmonar ($p < 0.001$). Tras el ajuste por edad, sexo, antecedentes cardiovasculares, disfunción sistólica y diastólica, la hipertensión pulmonar mantuvo su asociación significativa con la mortalidad por todas las causas (HR: 1.84, 95% CI 1.06-3.18. $p = 0.02$). Cien pacientes (28%) presentaron un evento cardiovascular. Cuarenta y cinco (47.8%) en el grupo de hipertensión pulmonar presente y 55 (21.2%) en el grupo sin hipertensión pulmonar ($p < 0.001$). Tras el ajuste por edad, sexo, historia cardiovascular y disfunción sistólica y diastólica, la hipertensión pulmonar mantuvo su asociación significativa con los eventos cardiovasculares. (HR: 2.77, 95% CI 2.00-3.25. $p < 0.001$).

En el segundo estudio, incluimos 211 pacientes prevalentes en hemodiálisis. Encontramos hipertensión pulmonar en 91 de ellos (43.9%). Los factores de riesgo para el desarrollo de hipertensión pulmonar fueron: la edad, el antecedente de eventos cardiovasculares, las concentraciones elevadas de Nt-ProBNP, Troponina T de alta sensibilidad, disfunción sistólica, diastólica e hipertrofia ventricular izquierda. Durante una mediana de seguimiento de 39 meses se produjeron 94 eventos cardiovasculares, las variables asociadas con la aparición de eventos fueron la hipertensión pulmonar, la edad, el antecedente de eventos cardiovasculares, la disfunción sistólica y la diastólica, las concentraciones de Nt-ProBNP y troponina T de alta sensibilidad. En un modelo multivariante, la hipertensión pulmonar mantuvo su asociación significativa. Durante el seguimiento, se produjeron 98 fallecimientos (46.4%); treinta y cinco (29.5%) en el grupo de pacientes sin hipertensión pulmonar y 53 (58.5%) en el grupo de pacientes con hipertensión pulmonar ($p < 0.001$). En el análisis de supervivencia de Cox, encontramos una asociación entre mortalidad y edad, antecedente de evento cardiovascular, enfermedad vascular periférica, concentraciones de NtProBNP. En el modelo multivariante, la hipertensión pulmonar mantuvo su poder predictivo de manera independiente.

Conclusiones.

La prevalencia de hipertensión pulmonar en pacientes con enfermedad renal crónica es alta y aumenta con la disminución de la función renal, siendo especialmente elevada en los pacientes en hemodiálisis. La hipertensión

HIPERTENSIÓN PULMONAR EN ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

pulmonar es un predictor independiente de eventos cardiovasculares y mortalidad en pacientes con enfermedad renal crónica.

2. SUMMARY

Background.

Pulmonary hypertension is a progressive and potentially fatal disease, which may result of an underlying cardiovascular disorder, an intrinsic alteration of the pulmonary vasculature, or a combination of both factors. Its prevalence and influence on outcomes is well knowed and documented in general population. However, there is a lack of evidence about the prevalence of pulmonary hypertension in Chronic Kidney Disease patients and its prognostic value. The main objectives of the studies presented in this thesis are: to analyze the prevalence of pulmonary hypertension in patients with chronic renal failure, the factors associated with a higher risk of presenting this entity and its implication in the outcomes.

Methods.

We conducted two studies of different designs and methodologies:

The first one, a prospective study. Including non-dialysis-dependent chronic Kidney Disease patients. A multivariate logistic regression analysis was performed to analyze the independent predictors of pulmonary hypertension. We also performed adjusted Cox models to establish independent predictors of cardiovascular events and mortality.

The second one, is a retrospective study, including hemodialysis patients, the laboratory determinations were performed after keeping the samples frozen in the hospital serum bank.

We use 2D Doppler echocardiography as diagnostic tool of pulmonary hypertension, with a cut-off point of 35 mmHg of pulmonary artery systolic pressure in both studies.

Results.

For the first study, we recruited 353 patients. Pulmonary hypertension was found in 94 of them (26.6%). We observed an increase in the prevalence of pulmonary hypertension in parallel with a decrease in renal function: 21.6%, 24.1% and 31.7% in stages 3, 4 and 5 of chronic Kidney disease respectively. The independent predictors of pulmonary hypertension were: age, low glomerular filtration, history of cardiovascular events, high NtProBNP levels, the presence of an arteriovenous fistula, and left ventricular (diastolic and systolic) dysfunction. During the 22-month follow-up period, 71 patients died (20%), of whom 27 (16.9%) were in the group without pulmonary hypertension and 44 (28.7%) in the pulmonary hypertension group ($p < 0.001$). After adjusting for age, sex, cardiovascular history, systolic and diastolic dysfunction, pulmonary hypertension maintained its significant association of all-cause mortality (HR: 1.84, 95% CI 1.06-3.18, $p = 0.02$). One hundred patients (28%) had a cardiovascular event. Forty-five (47.8%) in the pulmonary hypertension group and 55 (21.2%) in the group without pulmonary hypertension ($p < 0.001$). After adjusting for age, sex, cardiovascular history and systolic and diastolic dysfunction, pulmonary hypertension maintained its significant association with cardiovascular events. (HR: 2.77, 95% CI 2.00-3.25, $p < 0.001$).

In the second study, we included 211 patients on hemodialysis. We found pulmonary hypertension in 91 of them (43.9%). The risk factors for the development of pulmonary hypertension were: age, history of cardiovascular events, Nt-ProBNP, high sensitivity Troponin T levels, , systolic and diastolic dysfunction and left ventricular hypertrophy. During a median follow-up of 39 (19-56) months there were 94 cardiovascular events, variables associated with the occurrence of events were pulmonary hypertension, age, history of cardiovascular events, systolic and diastolic dysfunction, Nt-ProBNP and high sensitivity T-troponin levels. In a multivariate model, pulmonary hypertension maintained its significant association. During follow-up, there were 98 deaths (46.4%); (29.5%) in the group of patients without pulmonary hypertension and 53 (58.5%) in the group of patients with pulmonary hypertension ($p < 0.001$). In the Cox survival analysis, we found an association between mortality and age, the history of a cardiovascular event, peripheral vascular disease, NtProBNP levels. In the multivariate model, pulmonary hypertension maintained its independent predictive power.

Conclusions.

The prevalence of pulmonary hypertension in patients with chronic kidney disease is high and it increases with a decrease in renal function, being especially high in hemodialysis patients. Pulmonary hypertension is an independent predictor of cardiovascular events and mortality in chronic kidney disease patients

3. INTRODUCCIÓN

Actualmente existe suficiente evidencia para asegurar que los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) tienen un riesgo significativamente alto de desarrollar patología cardiovascular (CV) y subsecuentemente muerte debida a ésta. De hecho, en vista de la evidencia, parece más probable que estos pacientes sufran una muerte CV incluso antes de alcanzar la fase terminal de la ERC [1,2].

Existen múltiples factores que explican esta elevada tasa de morbimortalidad CV, algunos de ellos, pero no todos, son secundarios a la ERC como tal. Uno de los retos a los que nos enfrentamos en la práctica clínica diaria es la identificación de estos factores de la forma más precoz posible, ya que su pronta corrección, cuando esta sea posible podría modificar sustancialmente el pronóstico de estos pacientes.

La hipertensión pulmonar (HTP) es una entidad cuyo desarrollo puede ser secundario a un proceso CV subyacente o a una alteración intrínseca de la vascularización pulmonar o a una combinación de ambos factores [3]. De manera independientemente a su etiología, en aumento mantenido de la presión en el árbol vascular pulmonar, perpetúa la propia HTP y acaba produciendo grados variables de disfunción del ventrículo derecho [4]. Existe una sólida evidencia que demuestra la asociación de HTP con una mayor morbimortalidad en la población general [5].

Algunas de las alteraciones secundarias a la ERC (inflamación sistémica, anemia, sobrecarga hídrica, etc.) son un sustrato importante para el desarrollo de

HTP [6]. Lo que nos lleva a pensar que la prevalencia de esta entidad en la ERC es alta y así lo demuestran algunos estudios [7,8]. Sin embargo, en la actualidad, existe poca evidencia acerca de la prevalencia de la HTP en pacientes con ERC y menos aún de su papel en el pronóstico dentro de este grupo de pacientes [8,9].

3.1. DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

Enfermedad renal crónica

Definición

La ERC se puede definir según KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) como, un daño renal o un filtrado glomerular (FG) menor de 60ml/min/1.73m² de superficie corporal por un periodo de tiempo superior a 3 meses. El daño renal, puede definirse como una alteración estructural (detectada mediante pruebas de imagen) o funcional del riñón, acompañada o no de un FG disminuido. Estas alteraciones funcionales se pueden identificar mediante marcadores de daño renal, entre los cuales encontramos la albuminuria mayor de 30 mg/día, alteraciones en el sedimento urinario o alteraciones electrolíticas o del equilibrio ácido básico secundarias a tubulopatías.

La ERC se suele estratificar en función del FG (estadios 1-5) y de la magnitud de la albuminuria. El estadio de ERC y el FG se relacionan inversamente

Epidemiología.

Según los datos del NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey), la prevalencia de ERC en los Estados Unidos en mayores de 20 años aumentó de un 12% en el periodo 1988-1994 a un 14% en el periodo 1999-2004 y, permanece estable en el periodo 2007-2012. Analizando la prevalencia en arreglo del estadio de ERC, observamos que el mayor aumento se produce en el estadio 3, pasando de un 4.5 a un 6% a lo largo de los tres periodos descritos **figura 1** [10]

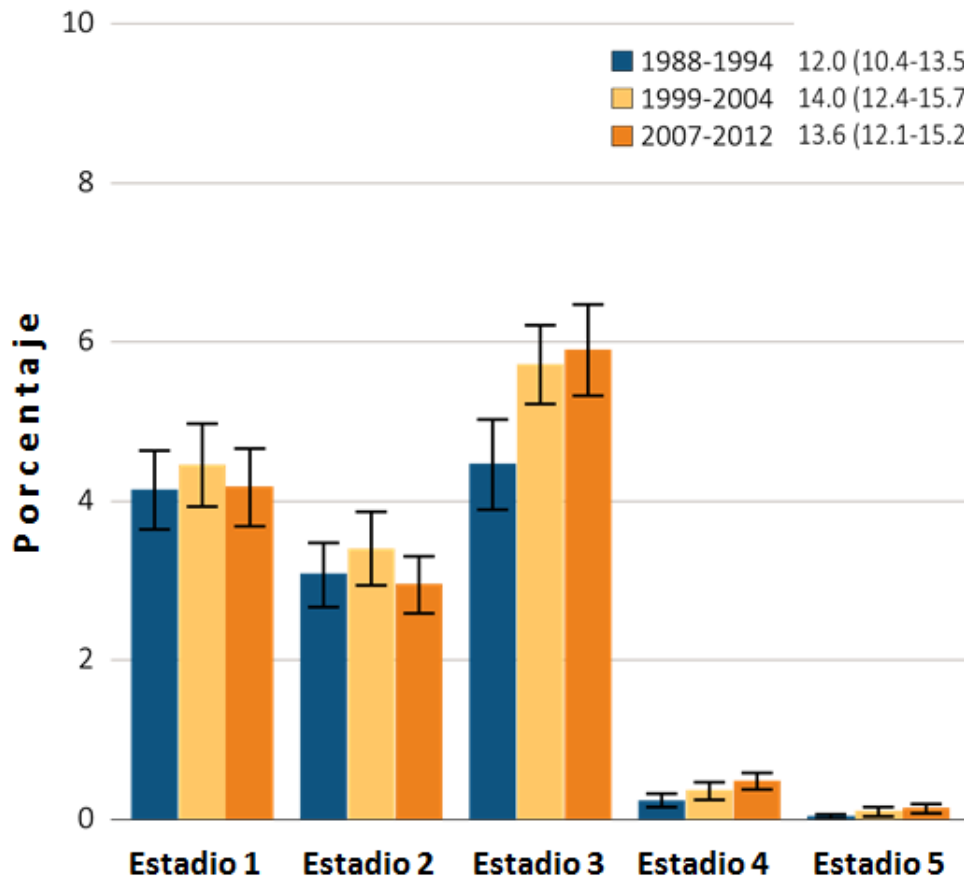


Figura 1. Prevalencia de ERC en función del estadio. Participantes NHANES en los periodos 1988-2012

En España, según los resultados del estudio EPIRCE (epidemiología de la insuficiencia renal crónica en España), diseñado para conocer la prevalencia de la ERC y promovido por la sociedad española de Nefrología (SEN) con el apoyo del ministerio de sanidad y consumo, se estimó que aproximadamente el 10% de la población adulta sufría de algún grado de ERC siendo 6.8% para los estadios 3-5 [11]. Según el último informe del registro nacional de diálisis y trasplante [12], la incidencia de pacientes en tratamiento renal sustitutivo (TRS) aumentó en los

últimos 3 años, situándose en un 120.4 pacientes por millón de población (ppm) en 2012 y en un 133.6 ppm en 2014 **figura 2**.

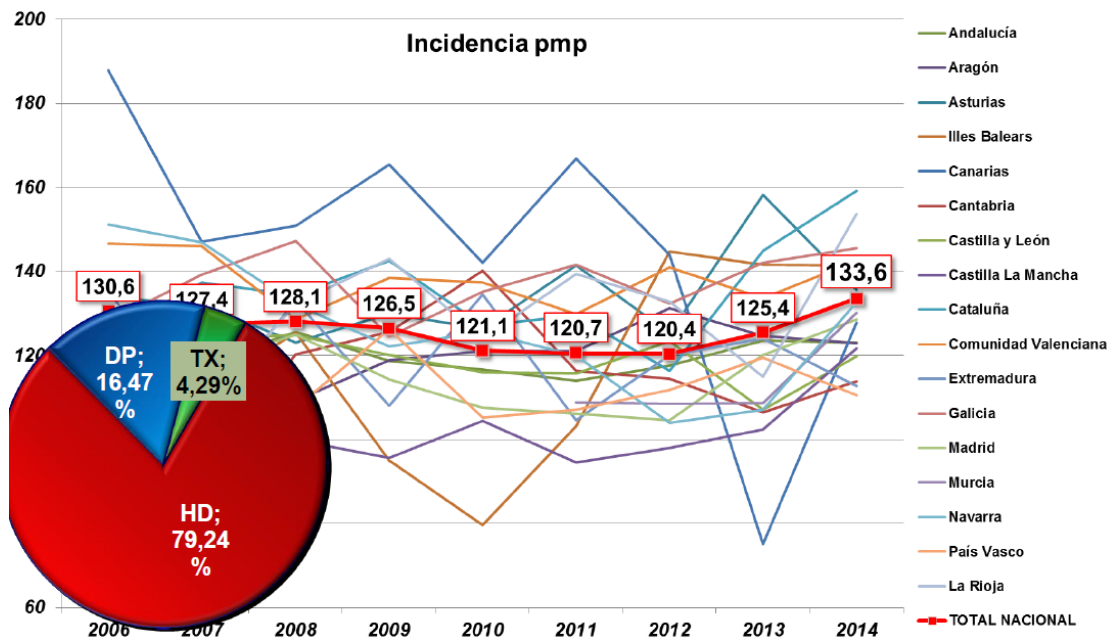


Figura 2. Incidenca en tratamiento renal sustitutivo 2006 – 2014. Registro español de enfermos renales

La prevalencia de pacientes en TRS también experimentó un aumento a lo largo de los últimos años, situándose en 2014 en 1179.3 ppm **Figura 3**.

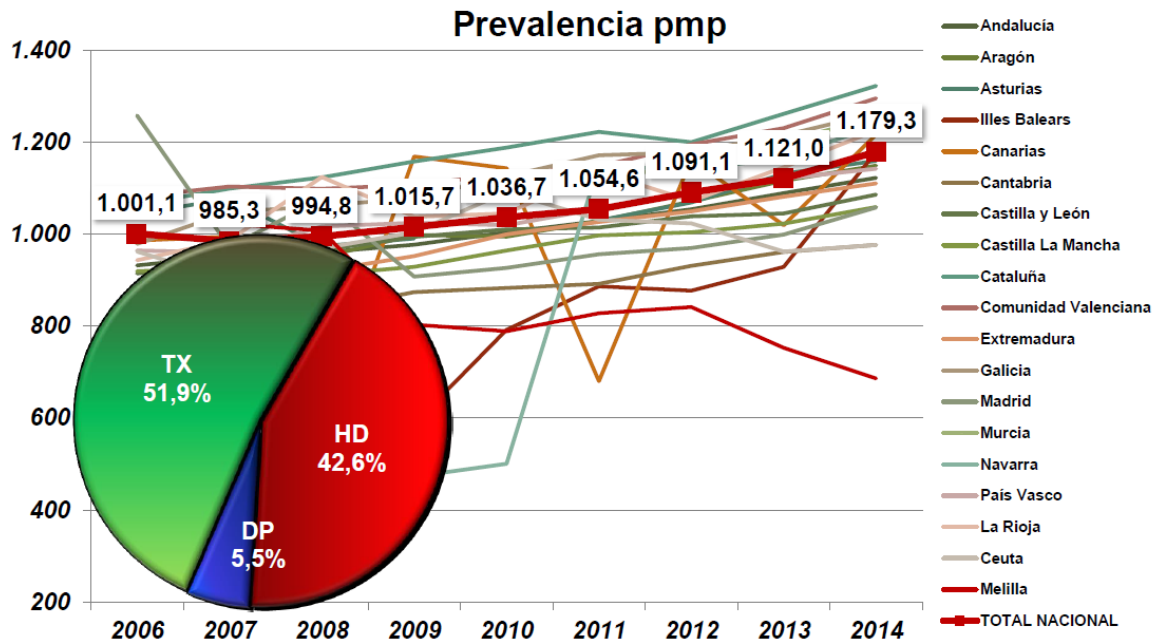


Figura 3. Prevalencia en tratamiento renal sustitutivo 2006 – 2014. Registro español de enfermos renales.

La ERC constituye pues, un verdadero problema de salud pública en España y el mundo entero, cuya prevalencia va en aumento. Ante esta situación, es importante incidir en los factores de riesgo de desarrollo de ERC, pero también debemos identificar a aquellos pacientes con ERC y mayor riesgo de morbimortalidad CV e intentar modificar precozmente, los factores agravantes.

Morbimortalidad cardiovascular en enfermedad renal crónica.

La ERC tiene un papel muy importante en el pronóstico CV de los pacientes. Inicialmente, esta relación entre morbimortalidad CV y ERC se observó de forma muy marcada en los pacientes en diálisis. Prácticamente la mitad de los pacientes con ERC avanzada establecida, no sobreviviría a un evento CV [2,13,14].

La mortalidad CV en pacientes en ERC comparada con la población general, en ajuste a la edad, es aproximadamente 15-30 veces mayor [14,15]. Este aumento es constante a cualquier edad, pero es aún más acentuado, en el grupo de 25 a 34 años, quienes presentan un riesgo 500 veces superior en comparación con su contraparte en la población general [1] .

Hipertensión pulmonar

El descubrimiento de la circulación pulmonar comienza con el rechazo de Galeno e Ibn Sina (Avicenna) de la doctrina popular de que el hígado produce sangre que posteriormente es oxigenada en los pulmones, calentada por el corazón y posteriormente es consumida y evaporada por el resto de órganos del cuerpo. Ibn Nafis (1213-1288) en el mundo árabe, Miguel Servet (1511-1553) y Realdo Colombo (1516-1559) en el mundo europeo, postulan por primera vez, lo que sería la circulación pulmonar como la entendemos en nuestra época [16].

El primer caso reportado de HTP, sucede aproximadamente dos siglos después, en Alemania. En 1865, Klob encontró un estrechamiento de las ramas más finas de la arteria pulmonar en un paciente que murió con lo que el describe como edema maleolar progresivo, disnea y cianosis. En 1891 Von Romberg describió a un paciente de 24 años que murió tras un curso clínico similar y en cuya autopsia encontró lo que el llamó una “esclerosis vascular pulmonar” además de una dilatación significativa del ventrículo derecho [17].

Recientemente se ha acumulado una gran cantidad de evidencia acerca de la HTP. Inicialmente fue catalogada como una enfermedad huérfana, debido a su aparente escasa incidencia y prevalencia. Durante los últimos 15 años hemos asistido a un importante aumento en el conocimiento acerca de la fisiopatología, historia natural, diagnóstico y tratamiento de esta entidad.

Definición.

La HTP se refiere a un aumento en la presión en el árbol vascular pulmonar, es un fenómeno que puede ocurrir como consecuencia de múltiples patologías (insuficiencia cardíaca, enfermedad pulmonar, embolismo pulmonar, etc.), ser resultado de una patología intrínseca de la vascularización pulmonar o una combinación de ambos factores. Pese a que en los últimos se ha producido una marcada mejoría en el diagnóstico y tratamiento de esta entidad, la HTP continúa asociándose a una reducción significativa de la calidad de vida y la supervivencia en la población general [18].

Epidemiología.

La evidencia acerca de la prevalencia de la HTP en la población general ha ido aumentando en los últimos años [19]. También es esperable un aumento en la propia prevalencia debido, entre otras cosas, al envejecimiento de la población y a la relación entre HTP y enfermedades cardiopulmonares [19]. La prevalencia de HTP varía de acuerdo a la población estudiada, al método de diagnóstico empleado y al punto de corte de presión pulmonar definido. Recientemente, se ha estimado una prevalencia de presión pulmonar por encima de 40 mmHg estimada mediante ecocardiografía de 8 % en individuos sanos mayores de 50 años [20]. Otro estudio de diseño similar, pero realizado en población afroamericana, estimó una prevalencia de 6.8% [21]. Un estudio en Armadale reportó una prevalencia algo superior (9.1%) aunque es importante resaltar el hecho de que en dicho estudio se incluyó pacientes que fueron referidos a Cardiología para la realización de un ecocardiograma ante la sospecha clínica de patología cardiopulmonar, lo que podría conducir a un sesgo de selección [22]. Los datos del estudio Rotterdam establecen una prevalencia de HTP en la población holandesa de 2.6% se atribuye esta baja prevalencia al diseño del estudio, ya que se incluyó a aquellos pacientes que no tenían insuficiencia tricúspide en el grupo de pacientes sin HTP [23].

Por otro lado, estudios que incluyen pacientes en riesgo de desarrollar HTP (Ej. Pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), reportan una prevalencia que oscila entre 47 y 49% [16,24].

3.2. CLASIFICACIÓN DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR

Debido a la gran cantidad de mecanismos fisiopatológicos que pueden desencadenar la HTP y a la diversidad de abordajes terapéuticos que requerirá cada uno de ellos, resulta de suma importancia clasificar esta entidad. Las primeras reuniones de expertos en HTP se producen en el año 1998, resultado de una de ellas se produce la primera clasificación, que serviría de base para las posteriores [3]. La clasificación más reciente se muestra en la **tabla 1**.

Tabla 1. Clasificación de la hipertensión pulmonar. *adaptado de referencia [3]***TABLA 1. CLASIFICACIÓN DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR**

-
1. Hipertensión pulmonar arterial
 - 1.1. Hipertensión arterial pulmonar idiopática
 - 1.2. Hipertensión arterial pulmonar hereditaria
 - 1.2.1. BMPR2
 - 1.2.2. ALK-1, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK3.
 - 1.2.3. Desconocido
 - 1.3. Hipertensión pulmonar inducida por fármacos
 - 1.4. Hipertensión pulmonar asociada a:
 - 1.4.1. Enfermedades del tejido conectivo
 - 1.4.2. Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana
 - 1.4.3. Hipertensión portal
 - 1.4.4. Cardiopatías congénitas
 - 1.4.5. Esquistosomiasis
 - 1' Enfermedad pulmonar venooclusiva y hemangiomatosis capilar pulmonar
 - 1'' Hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido
-
2. Hipertensión pulmonar secundaria a insuficiencia cardíaca izquierda
 - 2.1. Disfunción sistólica ventricular izquierda
 - 2.2. Disfunción diastólica ventricular izquierda
 - 2.3. Valvulopatías
 - 2.4. Cardiopatía obstructiva congénita o adquirida y miocardiopatías congénitas.
-
3. Hipertensión pulmonar secundaria a enfermedad pulmonar o hipoxia
 - 3.1. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
 - 3.2. Enfermedad pulmonar intersticial
 - 3.3. Otras enfermedades pulmonares con patrones mixtos restrictivos y obstructivos
 - 3.4. Alteraciones del sueño
 - 3.5. Trastornos asociados a hipoventilación alveolar
 - 3.6. Exposición crónica a grandes alturas
 - 3.7. Enfermedades pulmonares ambientales
-
4. Hipertensión pulmonar asociada a tromboembolismos crónicos
-
5. Hipertensión pulmonar con mecanismos no esclarecidos
 - 5.1. Trastornos hematológicos: anemia hemolítica, esplenectomía, trastornos mieloproliferativos
 - 5.2. Enfermedades sistémicas: sarcoidosis, histiocitosis pulmonar, linfangioleiomiomatosis
 - 5.3. Trastornos metabólicos: enfermedad de Gaucher, tiroidopatías
 - 5.4. Otros: obstrucción tumoral, enfermedad renal crónica, hipertensión pulmonar segmentaria
-

BMPR= receptor proteico II óseo morfogénico . CAV1 = Caveolina 1. ENG = endogлина

La HTP se clasifica en cinco grandes grupos, cada uno de los cuales comparte características etiológicas similares:

Grupo 1. Hipertensión arterial pulmonar (HTAP). Este tipo de HTP es secundaria a cambios vasculares estructurales, que conllevan un remodelamiento progresivo y subsecuentemente obstrucción de flujo. Estos cambios fisiopatológicos, terminan produciendo a lo largo del tiempo disfunción ventricular derecha. Debido a que la mayoría de los ensayos clínicos de vasodilatadores incluyen pacientes dentro de esta categoría, muchos de los tratamientos actuales están aprobados para su uso en este grupo, que a su vez puede ser subdividido en distintas categorías:

- *Hipertensión pulmonar arterial idiopática.* También conocida como HTAP primaria, es una entidad poco frecuente, pese a ello, se dispone de un buen registro del fenotipo, historia natural y pronóstico de estos pacientes [25].
- *Hipertensión pulmonar arterial hereditaria.* Aproximadamente 80 % de las familias con múltiples casos de HTPA presentan una mutación en el receptor proteico 2 de óseo morfogénico, que es un miembro de la superfamilia del factor transformador del crecimiento beta (TGF- β) [26]. Otro 5% de los pacientes tienen mutaciones mucho menos frecuentes en otros genes también ligados a TGF- β como: receptor kinasa -1 similar a activina (ALK1) [27], endogлина [28]. Recientemente también se han descrito mutaciones en un gen que codifica al miembro 3 de la superfamilia de canal de potasio [29] y la caveolina 1 [30].
- *Hipertensión pulmonar arterial inducida por fármacos y tóxicos.* En la **tabla 2** se exponen los fármacos y tóxicos que han sido relacionados con la HTPA y divididos según la evidencia acumulada como: fármacos con asociación

confirmada, asociación muy probable, asociación probable y por último fármacos con asociación poco probable a HTP. Benfluormex (*Mediator, Laboratorios Servier, Neuilly-Sur-Seine, Francia*) se aprobó en Europa en 1976 como un fármaco hipolipemiante e hipoglucemiante. Esta droga, realmente es un derivado de la fenfluramina y su principal metabolito es la norfenfluramina, similar a la isomerida. Debido a sus propiedades farmacológicas, fue retirado del mercado en todos los países de Europa en 1998 (fecha en que se retiraron todos los derivados de la fenfluramina), excepto en Francia, donde la droga se comercializó hasta 2009 utilizándose ampliamente en remplazo de la Isomerida. El primer reporte de casos de HTAP relacionada con Benfluorex se publicó en 2009. Boutet y colaboradores, reportaron 5 casos de HTAP y un caso de valvulopatía[31]. Savale y colaboradores reportaron 85 casos de HTAP asociada con Benfluorex identificados en el registro nacional francés durante 1999 a 2011 [32]. De estos, 70 pacientes presentaban HTP precapilar confirmada, con una duración media de la ingesta del fármaco de 108 meses. Uno de cada cuatro pacientes presentaba además, algún tipo de valvulopatía [33].

- *Hipertensión pulmonar arterial relacionada con otras enfermedades*

HTAP asociada con enfermedades del tejido conectivo. La esclerosis sistémica es la principal enfermedad autoinmune relacionada con el desarrollo de HTAP. En un estudio relativamente reciente, el riesgo de desarrollar HTAP entre los pacientes con esclerosis sistémica fue de 0.61 casos por 100 pacientes por

año[34]. En el estudio DETECT, se confirmó HTAP mediante cateterismo cardíaco derecho en 19% de los pacientes en riesgo [25].

Tabla 2. Fármacos y tóxicos asociados con el desarrollo de hipertensión pulmonar. *Adaptado de referencia [3]*

ASOCIACIÓN CONFIRMADA	ASOCIACIÓN PROBABLE
<ul style="list-style-type: none"> • Aminorex • Fenfluoramina • Dexfenfluoramina • Aceite de colza tóxico • Benfluorex • Inh. Recaptación de serotonina 	<ul style="list-style-type: none"> • Cocaína • Fenilpropanolamina • Mosto de san Juan • Agentes quimioterápicos • Interferon α y β • Derivados de la anfetamina

- *HTAP asociada con infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH).* La prevalencia se estima en torno a 0.5% y se ha mantenido estable durante la última década [35]. Antes de la era de la terapia antiretroviral de alta eficacia (TRAA) el pronóstico de la HTAP asociada a VIH era extremadamente pobre, con una mortalidad en alrededor de 50% a un año [36]. El pronóstico actualmente es bastante mejor, debido principalmente al amplio uso de HAART y al diagnóstico y tratamiento precoz de la HPTA asociada a VIH, la supervivencia actual es superior a 70% a los cinco años según el registro francés[37]. Un hecho interesante, es la normalización de los parámetros hemodinámicos de estos pacientes tras varios años de tratamiento [38].

- *HTAP asociada con hipertensión portal (HTPP)*. Algunos estudios hemodinámicos demuestran la coexistencia de HTP en 4 – 6% de los pacientes con hipertensión portal, una condición llamada hipertensión portopulmonar [39,40]. El riesgo de desarrollar HTP es independiente del grado de función hepática [34]. El pronóstico a largo plazo depende principalmente del grado de la severidad de la cirrosis y la función cardíaca [34]. Existe una importante discrepancia en cuanto al pronóstico en los estudios publicados. En el registro americano REVEAL, los pacientes con hipertensión portopulmonar tuvieron un muy mal pronóstico, incluso peor que aquellos con HTP idiopática, con una supervivencia a 3 años de 40 y 64 % respectivamente[37,41]. En el registro francés, la supervivencia de la HTP a los 3 años fue de 68%, ligeramente superior a la de la HTP idiopática. Estas discordancias se podrían explicar por importantes diferencias en ambos registros en cuanto a la severidad de la insuficiencia hepática. En el estudio REVEAL la mayoría de los pacientes se encontraban en lista de espera de trasplante hepático, mientras que en el registro francés, la mayor parte tenía cirrosis leve a moderada.
- *HTAP asociada con cardiopatías congénitas en adultos*. Un número cada vez mayor de pacientes con cardiopatías congénitas sobreviven actualmente hasta la edad adulta. Lo que refleja una importante mejoría en el diagnóstico y tratamiento de las mismas. Se estima que aproximadamente el 10% de los adultos con cardiopatías congénitas, desarrollaran HTAP [42]. La presencia

de HTAP en pacientes adultos con cardiopatías congénitas es un factor independiente de mal pronóstico⁴⁴.

Un fenotipo de pacientes bastante bien reconocido, con sobrecarga de volumen y presiones (ejemplo: comunicaciones interventriculares o shunts arteriovenosos amplios) tienen un riesgo significativamente mayor de desarrollar HTAP precoz en comparación con aquellos que presentan únicamente sobrecarga de volumen (Ejemplo: comunicaciones interauriculares). Debido a la elevada prevalencia de HTAP entre los pacientes con cardiopatías congénitas y a su impacto negativo sobre el pronóstico, todos estos pacientes deberían ser cuidadosamente valorados, para intentar detectar la presencia de HTAP de la manera más precoz posible. La subclasificación más reciente de HTAP asociada a cardiopatías congénitas ha evolucionado sensiblemente desde 2008. Actualmente se alinea con la clasificación pediátrica de Nice ya que la HTAP asociada con cardiopatías congénitas es un trastorno crónico.

- *HTPA asociada con esquistosomiasis*. Este tipo de HTP fue introducida en la clasificación en 2008. Previamente se incluía dentro del grupo 4 (HTP debida a enfermedad tromboembólica). Actualmente constituye probablemente, la causa más prevalente de HTPA en todo el mundo. Se estima que 200 millones de personas están afectadas por la esquistosomiasis, de ellos, el 10% presentará afectación hepatoesplénica [43]. La HTAP se produce prácticamente solo en este grupo de pacientes. El perfil hemodinámico de la

HTAP asociada a esquistosomiasis es similar al de la hipertensión portopulmonar. La mortalidad puede llegar a ser de hasta 15% a los 3 años[44].

- *HTP asociada a anemia hemolítica.* La anemia hemolítica crónica debida a trastornos como la enfermedad de células falciformes, la talasemia o la esferocitosis tiene una importante asociación con la presencia de HTP. La etiología no está del todo clara, aunque se postula que es multifactorial, jugando un papel importante, situaciones como tromboembolismo crónico, esplenectomía, aumento del gasto cardíaco, insuficiencia cardíaca de predominio izquierdo e hiperviscosidad. El papel de una teórica inactivación del óxido nítrico secundaria a hemoglobina libre en plasma debida a hemólisis crónica es controversial [45,46].

La prevalencia y características de la HTP asociada a anemia hemolítica crónica, ha sido ampliamente estudiada, únicamente en la enfermedad de células falciformes. En estos pacientes la HTP definida como una presión pulmonar media por encima de 25 mmHg diagnosticada mediante cateterismo cardiaco derecho tiene una prevalencia entre 6.2-10%. La HTP postcapilar secundaria a un fallo cardiaco izquierdo, representa la causa más común con una prevalencia de 3.3% a 6.3%. La prevalencia de HTP precapilar es más baja 2.9 - 3.7%[47,48].

La clasificación de HTP precapilar asociada a la enfermedad de células falciformes ha evolucionado considerablemente a lo largo de los años. En la

clasificación de Evian [49] se englobó dentro del grupo 4, es decir, enfermedad tromboembólica crónica. En la clasificación de Venecia y Dana Point [50] se clasificó dentro del grupo 1 (HTPA). La HTP precapilar englobada dentro del grupo 1 comparte ciertas características: 1) hallazgos histológicos de proliferación de la pared vascular incluyendo lesiones plexiformes, 2) deterioro hemodinámico importante con resistencia vascular pulmonar por encima de 3 woods ($250 \text{ dinas/s/cm}^{-5}$), 3) buena respuesta al tratamiento con fármacos específicos para la HTPA.

Existen pocos estudios basados en autopsias que den las claves de los hallazgos histopatológicos en la vascularización pulmonar en la enfermedad de células falciformes. El estudio mejor documentado es un reporte de 20 casos en los que se han obtenido microfotografías de las lesiones; doce de estos pacientes presentaban lesiones plexiformes. De hecho, 8 de estos 12 casos presentaban además cirrosis hepática, que es uno de los principales factores de confusión[51]. Otro estudio también basado en autopsias, que incluía 21 casos, reportó una prevalencia de 66.6% de lesiones microtrombóticas o tromboembólicas, mientras que en apenas un tercio de los pacientes se reportó vasculopatía pulmonar leve, moderada o severa[52]. Un amplio estudio de autopsias de 306 casos de enfermedad de células falciformes con sospecha clínica de HTP encontró lesiones tromboembólicas en 24% de los casos pero en ninguno de ellos lesiones compatibles con vasculopatía pulmonar[53].

Los tratamientos específicos aprobados actualmente para la HTPA incluyen derivados de la prostaciclina, antagonistas del receptor de endotelina e inhibidores de la fosfodiesterasa 5. Sin embargo, debido a la falta de evidencia, ninguno de estos tratamientos está aprobado para su uso en la HTP asociada a enfermedad de células falciformes. Un estudio randomizado doble ciego, controlado con placebo, analizó la eficacia de bosentan en el tratamiento de la HTP asociada a enfermedad de células falciformes, aunque la tolerabilidad parece ser buena, el escaso tamaño muestral impide extrapolar los resultados [54].

En resumen, la HTP precapilar asociada a enfermedad de células falciformes presenta diferencias significativas con otras formas de HTPA en lo que respecta a hallazgos histopatológicos, características hemodinámicas y respuesta a agentes específicos y aprobados para la HTPA. Por todo esto, se ha decidido cambiar la HTP asociada esta entidad del grupo 1 de HTP al grupo 5 (mecanismos no esclarecidos).

- *Otras formas de hipertensión pulmonar.* Las HTP persistente del recién nacido se ha retirado de la categoría 1 ya que tiene más diferencias que similitudes con otras causas de HTPA y se designa como 1´.

Grupo 2. Hipertensión pulmonar asociada a insuficiencia cardíaca izquierda.

La HTP es una complicación frecuente del fallo cardíaco izquierdo, en la mayoría de los casos, en directa relación a la severidad de la patología de base

[55]. La presencia de HTP en pacientes con insuficiencia cardíaca izquierda empeora considerablemente los síntomas, disminuye la capacidad de realizar ejercicio y tiene un impacto negativo sobre el pronóstico [55,56]. Durante los últimos diez años, este subtipo de HTP ha sido motivo de preocupación en lo que se refiere a su clasificación, diagnóstico diferencial y, sobre todo, al mal pronóstico vital al que se asocia. En comparación con los pacientes con HTPA, los pacientes con HTP asociada a insuficiencia cardíaca izquierda suelen ser de mayor edad, preponderantemente de sexo femenino con historia de hipertensión arterial y muchos de ellos, cumplen criterios para el diagnóstico de síndrome metabólico [57,58].

La verdadera prevalencia de la HTP en pacientes con insuficiencia cardíaca izquierda es difícil de estimar, debido principalmente a: 1) los datos de que disponemos actualmente provienen principalmente ya sea de estudios epidemiológicos de base poblacional o pacientes derivados a centros de referencia 2) La definición de HTP usualmente se establece con ecocardiografía y los puntos de corte son variables; 3) La población incluida es, frecuentemente, heterogénea en términos de edad, fracción de eyección, y manifestaciones clínicas; 4) La determinación de presión arterial pulmonar y llenado de aurícula izquierda, no fue realizada mediante cateterismo cardíaco derecho, con la única excepción de un reporte. Como resultado, la prevalencia de HTP en pacientes con insuficiencia cardíaca izquierda oscila entre un rango de 25 -100% de los pacientes estudiados [56-60].

Definiciones y terminología. La definición actual de HTP asociada insuficiencia cardiaca izquierda, combina una presión de arteria pulmonar media (PAPm) ≥ 25 mmHg, una presión capilar pulmonar en cuña (PCP) > 15 mmHg y un gasto cardíaco normal o disminuido[61]. El gradiente de presión transpulmonar (GTP), es decir, la diferencia entre PAPm y PCP se usa comúnmente para diferenciar la HTP “pasiva” (GTP ≤ 12 mmHg) de la “reactiva” (GTP > 12 mmHg).

Independientemente de la etiología de la cardiopatía, el principal evento que condiciona un aumento de la presión pulmonar es una transmisión retrógrada y pasiva de la presiones de llenado, principalmente ocasionada por la función diastólica del ventrículo izquierdo [62,63]. El aumento resultante en la PCP podría verse acentuado por una insuficiencia mitral inducida por el ejercicio y por una pérdida de compliancia de la aurícula izquierda [64]. La carga pulsátil resultante de un aumento crónico de la PCP podría jugar algún papel en el desarrollo de HTP [65]. En algunos pacientes esta carga puramente mecánica derivada de la congestión venosa pulmonar podría desencadenar un componente superpuesto, combinando vasoconstricción pulmonar, disminución en las concentraciones de óxido nítrico, aumento en la expresión de endotelina, falta de respuesta vasodilatadora a los péptidos natriuréticos y remodelado vascular [66]. En esta etapa la PAPm se eleva considerablemente y esta elevación excede al aumento de la PCP [62,63]. Finalmente, estos cambios pueden llevar a enfermedad vascular pulmonar, aumento de la postcarga del ventrículo derecho y consecuentemente fallo ventricular derecho.

Grupo 3. Hipertensión pulmonar asociada a enfermedad pulmonar o hipoxia.

- *Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)* La prevalencia de HTP en pacientes con EPOC depende de la severidad de esta condición y de la definición utilizada. Muchos de los estudios en pacientes en el estadio IV del GOLD (global initiative for chronic obstructive lung disease), demuestran una elevada prevalencia (hasta un 90%) de aumento de PAPm por encima de 20 mmHg, estando la mayoría en el rango de 20-35 mmHg [16,67]. La morfología de las lesiones vasculares en los pacientes con EPOC se correlaciona con la severidad de la HTP y es muy similar a la HTPA idiopática en los casos más severos [68]. Los pacientes con EPOC suelen presentar un incremento al menos moderado de la PAPm ante cualquier ejercicio, aunque este sea leve, lo que indica la pérdida de la distensibilidad vascular pulmonar o de la capacidad de reclutamiento vascular[69]. El ritmo de progresión de la HTP en pacientes con EPOC normalmente es lento (< 1 mmHg por año[70]). Pese a ello, la presencia de cualquier grado de HTP en pacientes con EPOC es un importante condicionante de mal pronóstico. Con una relación inversa entre la PAPm o la resistencia vascular pulmonar (RVP) y la supervivencia de estos pacientes [16,71,72]. Se ha reportado una tasa de supervivencia de 36% a los 5 años entre los pacientes con EPOC y PAPm por encima de 25 mmHg, siendo, la hemodinámica pulmonar un predictor más potente que el volumen espiratorio forzado en 1 segundo (VEF1) o el intercambio gaseoso [72]. Además, el hallazgo de una arteria pulmonar dilatada mediante tomografía computadorizada, es un predictor de hospitalizaciones secundarias a reagudización de EPOC [73].

- *Fibrosis pulmonar idiopática y enfermedad difusa el parénquima pulmonar.*

La supervivencia de los pacientes diagnosticados de fibrosis pulmonar idiopática es de solamente 2.5 a 3.5 años tras el diagnóstico, aproximadamente 8% de los pacientes, presenta una PAPm > 25 mmHg [74,75]. Aunque es posible encontrar porcentajes bastante mayores en pacientes con fibrosis pulmonar en fase avanzada (30-50%) y terminal (>60%) [76-78]. Dentro de este grupo de pacientes, un pequeño porcentaje (usualmente en torno al 9%) suelen presentar PAPm > 40 mmHg[79]. No existe una correlación entre la severidad de la HTP y la función pulmonar o el grado de fibrosis medido por tomografía de alta resolución [79,80]. Algunas de las variables que se asocian significativamente a HTP en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática son: incremento de la disnea, empeoramiento del intercambio gaseoso en reposo, disminución de la difusión pulmonar de monóxido carbono (DLCO), disminución en la saturación sanguínea de oxígeno de forma precoz tras el ejercicio, concentraciones altas de péptido natriurético cerebral (BNP), dilatación del ventrículo derecho en la radiografía [77,81,82]. Una presión sistólica de arteria pulmonar (PSAP) por encima de 50 mmHg estimada por ecocardiografía doppler o por encima de 17 mmHg de forma invasiva se asocian a una disminución importante en la supervivencia [75].

- *Fibrosis pulmonar asociada a enfisema y otros trastornos pulmonares.*

Estos pacientes son particularmente propensos a desarrollar HTP, con prevalencias estimadas entre un 30-50% [83,84]. En estos casos característicamente la severidad de la HTP y la disminución marcada de la DLCO contrastan con la aparente normalidad de los volúmenes pulmonares y la

ausencia de obstrucción al flujo de aire. La HTP aparentemente contribuye de forma notable al perfil funcional de la fibrosis pulmonar asociada a enfisema (disnea severa, disminución marcada del intercambio gaseoso e hipoxemia durante el ejercicio) y se asocia con un peor pronóstico [83,84]. Cuando se realiza un cateterismo cardiaco derecho encontramos HTP severa desde el punto de vista hemodinámico en la mitad de los pacientes (PAPm > 35 mmHg en 68% y > 40 mmHg en 48%) y el índice cardiaco es el principal determinante pronóstico [83]

Grupo 4. Hipertensión pulmonar secundaria a tromboembolismo crónico.

Durante los últimos años se han desarrollado muchos algoritmos para el diagnóstico de HTP. Prácticamente todos ellos recomiendan el uso de la gammagrafía de ventilación/perfusión para la detección de enfermedad tromboembólica [85-88]. Pese a que se han producido importantes avances en el uso de la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética nuclear (RMN) la gammagrafía de ventilación perfusión continúa siendo la prueba de elección para el diagnóstico de HTP asociada a tromboembolismo crónico. Las limitaciones del uso de la angiografía mediante TC para el diagnóstico de esta entidad fueron demostradas en un estudio realizado por Tunariu [89]. En él se demostraba una sensibilidad para detectar tromboembolismo pulmonar crónico de sólo el 51% versus el 96 % con gammagrafía ventilación perfusión.

Además, mediante el uso de la gammagrafía ventilación perfusión se evitan algunas de las potenciales complicaciones de los estudio tomográficos, al no emplear radiación ni contrastes iodados [90]. Una de las potenciales ventajas de

estos estudios tomográficos es que mediante ellos es posible detectar algunos signos indirectos de tromboembolismo pulmonar crónico como colateralidad de las arterias bronquiales y el patrón de perfusión en mosaico, también es útil para detectar algunas patologías mediastínicas o pulmonares que eventualmente podrían simular un tromboembolismo pulmonar [91]. Probablemente la capacidad de valorar la vascularización pulmonar mejore considerablemente en los próximos años, con el mejoramiento de la TC de energía dual o las técnicas de perfusión pulmonar mediante RMN [92,93]

Pese a las mejoras que se han producido en las técnicas de TC y RMN, la prueba que continúa siendo el Gold estándar para el diagnóstico de confirmación del tromboembolismo pulmonar es la angiografía selectiva de arteria pulmonar mediante cateterismo, es especialmente importante incorporar la sustracción digital para mejorar el contraste de los vasos sanguíneos [94,95]. Una ventaja particular de esta técnica, es la capacidad para combinar las imágenes obtenidas con la medición de parámetros hemodinámicos mediante el cateterismo cardiaco derecho. La cantidad utilizada de contraste se puede individualizar mediante el uso de la medida del gasto cardíaco, para obtener imágenes óptimas con la menor cantidad de contraste posible.

Grupo 5. Hipertensión pulmonar de mecanismos no esclarecidos.

Esta es una categoría importante en la clasificación de Dana Point [50]. Dentro de esta categoría encontramos entidades muy interesantes aunque

frecuentemente infradiagnosticadas. Los mecanismos fisiopatológicos de las enfermedades englobadas de esta categoría son muy variados, como lo es la patogenia de la HTP, dentro de este grupo, encontramos HTP cuyo mecanismo de producción puede llegar a ser muy semejante al de otras categorías, pero también HTP sin una explicación aceptada. Muchas de las patologías incluidas dentro de la categoría 5 de HTP se podrían considerar raras, desde el punto de vista de prevalencia, en otras, sin embargo, la HTP corresponde a una complicación infrecuente, ambos hechos, explican la escasez de literatura acerca de la HTP en este grupo, siendo la disponible, frecuentemente pequeñas series de pacientes o reportes de casos individuales. Pese a esto, estas entidades se encuentran con relativa frecuencia en la práctica clínica habitual y muy especialmente en la consulta de Nefrología, siendo la HTP, usualmente un factor determinante de pronóstico que deberá ser valorada con atención.

Como se discutirá más adelante en el apartado de fisiopatología, los mecanismos que llevan a HTP dentro de este grupo son variados y van desde arteriopatía vascular proliferativa, obliteración vascular pulmonar, asplenia, insuficiencia cardiaca de alto gasto, solamente por nombrar algunos. De manera similar a lo que ocurre con la HTPA, el diagnóstico de HTP tipo 5, requiere que antes se hayan excluido otras causas, principalmente cardiovasculares, lo que significaría un cambio la manera de abordarla.

3.3. FISIOPATOLOGÍA.

HIPERTENSIÓN PULMONAR TIPO 1 (Hipertensión pulmonar arterial).

Los cambios vasculares característicos de la hipertensión pulmonar arterial (HTPA) usualmente se producen en los vasos de pequeño calibre (diámetro < 500µm). Estos cambios son muy variados, pudiendo producirse uno o varios de los siguientes: hipertrofia de la media, cambios proliferativos y fibróticos en la íntima (concéntricos, excéntricos), rigidez de la capa adventicia con infiltrados perivasculares inespecíficos, lesiones más complejas (plexiformes, dilataciones) y lesiones trombóticas [96-98]. Contrastando con lo que sucede en la enfermedad pulmonar venooclusiva los vasos venosos se afectan con menor frecuencia en la HTPA [97].

Los principales determinantes de la HTPA son, una pérdida del equilibrio vasoconstricción/vasodilatación, proliferación celular, trombosis y un remodelamiento de la pared vascular [96,98]. Muchos tipos celulares intervienen: células endoteliales, musculares lisas, miofibroblastos, células inflamatorias (macrófagos, células dendríticas, mastocitos y linfocitos T y B) y plaquetas [96,98-100]. Uno de los eventos más precoces es la vasoconstricción pulmonar. Algunas alteraciones en los canales de potasio o una disfunción endotelial caracterizada por una disminución de vasodilatadores con el óxido nítrico y prostaciclina y un aumento de los vasoconstrictores como la endotelina -1 se han relacionado de forma directa con una importante vasoconstricción pulmonar [96]. Estos factores incrementan el tono vascular pulmonar y favorecen el remodelamiento, por ello,

representan una diana terapéutica esencial. Se ha atribuido algún papel en algunos subgrupos de pacientes con HTPA a otros mediadores como las citoquinas proinflamatorias (interleucina-1 y 6, factor de necrosis tumoral α), quimiocinas, serotonina, angiopoyetina, proteínas morfogénicas óseas, factores de crecimiento y miembros de la superfamilia del factor transformador del crecimiento β (TGF- β)[96,98-101]. La proteólisis de la matriz extracelular también jugaría un papel importante. El antagonismo del TGF- β en la fisiopatología de la HTPA ha quedado demostrado por casos de HTPA hereditaria debida a mutaciones en los genes de la endogлина [26]. Los productos de estos genes están relacionados con el crecimiento, diferenciación y apoptosis de células musculares y endoteliales de las arterias pulmonares. La HTPA idiopática afecta tanto a hombres como mujeres por lo que factores como el embarazo y las hormonas sexuales, no parecen tener un papel relevante [26].

HIPERTENSIÓN PULMONAR TIPO 2 (Hipertensión secundaria a fallo cardíaco izquierdo).

Representa la forma más prevalente de HTP. La principal diferencia entre ésta y la HTPA radica en que la elevación crónica de la presión pulmonar por encima de 25 mmHg coexiste con la elevación de la presión de enclavamiento capilar pulmonar por encima de 15 mmHg. La extensión del uso de la ecocardiografía transtorácica, que permite estimar la presión del ventrículo derecho por medio de la velocidad del jet de insuficiencia tricúspide y una presión

de aurícula derecha determinada, nos ha permitido detectar un mayor número de pacientes con insuficiencia cardíaca izquierda que padecen HTP, poniendo en manifiesta la magnitud del problema [60]. La presión en el ventrículo derecho se considera equivalente a la PSAP asumiendo que no existe estenosis de la válvula pulmonar. En todo caso, la realización de un cateterismo cardiaco derecho es de suma importancia en estos pacientes para medir el gasto cardiaco y calcular la RVP.

Este tipo de HTP puede ser secundaria a disfunción sistólica, disfunción diastólica, valvulopatías o, más infrecuentemente, a cardiopatía obstructiva o cardiopatías congénitas. Pese a los importantes avances conseguidos en el tratamiento de la disfunción ventricular izquierda, la presencia de HTP continúa siendo un importante factor limitante y una causa fundamental de disminución de la calidad de vida [102].

El primer órgano directamente afectado en caso de una disfunción ventricular izquierda es el pulmón. En respuesta a estos estímulos estresantes tanto físicos como biológicos, se produce un remodelado de la circulación pulmonar, que es, en última instancia la causa del desarrollo de una fisiología respiratoria restrictiva que afecta de manera negativa al intercambio gaseoso y empeora la HTP [103]. En etapas iniciales, el ventrículo derecho intenta vencer este aumento en la RVP mediante cambios adaptativos como la hipertrofia de sus fibras y un aumento en su contractilidad. Finalmente estos cambios adaptativos en el ventrículo derecho

no consiguen compensar el aumento de la RVP, llevando a un fallo ventricular derecho, uno de los principales determinantes de mortalidad [104].

Se produce una activación y proliferación de miofibroblastos secundaria al daño tisular pulmonar producido por el estrés capilar y los mediadores neurohumorales liberados en la insuficiencia cardíaca [103]. Así mismo, los miofibroblastos producen colágeno y matriz extracelular, reduciendo así la permeabilidad capilar alveolar. Este mecanismo, es inicialmente protector contra el desarrollo de edema agudo pulmonar y explica la marcada tolerancia que los pacientes con disfunción ventricular izquierda tienen a la sobrecarga crónica de volumen y al aumento crónico de las presiones de llenado, a medida que pasa el tiempo estos cambios adaptativos contribuyen a empeorar el intercambio gaseoso reduciendo considerablemente la tolerancia al ejercicio [105]

HIPERTENSIÓN PULMONAR TIPO 3 (hipertensión pulmonar en enfermedades pulmonares crónicas).

Tanto la EPOC como las enfermedades intersticiales se asocian frecuentemente con HTP. La definición actual y consensuada de HTP asociada a enfermedades pulmonares es:

- Enfermedad pulmonar crónica con HTP, cuando la presión pulmonar media es ≥ 25 mmHg.
- Enfermedad pulmonar crónica con HTP severa, cuando la presión pulmonar media es ≥ 35 mmHg o ≥ 25 mmHg pero ≤ 35 mmHg con un índice cardíaco $< 2\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$.

En pacientes con EPOC, la elevación de la RVP resulta de la interacción de múltiples factores entre los cuales se encuentran: alteraciones mecánicas, vasoconstricción inducida por la hipoxia y remodelado vascular [106]. En la bronquitis crónica, la limitación al flujo de aire espirado incrementa progresivamente el volumen alveolar aéreo resultando en una hiperinflación dinámica, a medida que el alveolo se dilata, los capilares adyacentes disminuyen su calibre. La resistencia vascular pulmonar aumenta de forma proporcional al aumento de la presión intraalveolar, debido a la elongación y estrechamiento mecánico de los capilares [107]. Contrariamente a lo que se solía creer, la destrucción enfisematosa del lecho vascular pulmonar, juega un rol menor en el desarrollo de HTP. En pacientes con EPOC no se ha demostrado una correlación entre los niveles de presión pulmonar o resistencia vascular pulmonar y el grado de enfisema medido mediante TC [108]. La obliteración de los vasos pulmonares usualmente vista en el enfisema pulmonar usualmente se acompaña de presión pulmonar en reposo normal, hasta estadios muy avanzados de la enfermedad cuando la destrucción es tan severa como para producir hipoxemia en reposo. Sin embargo, durante el ejercicio si que es posible ver elevaciones marcadas de la presión pulmonar, debido principalmente, a la incapacidad de distender los vasos no perfundidos [109].

El hecho de no se logre la reversión de estas alteraciones mediante la administración de oxígeno u óxido nítrico sugiere que existen alteraciones estructurales más que una simple vasoconstricción inducida por hipoxia [107]. Este proceso de remodelado vascular pulmonar, afecta principalmente a los vasos

de pequeño calibre y se caracteriza por neomuscularización, engrosamiento intimal e hipertrofia de la media[110]. La hipoxia crónica contribuye de manera notable al remodelamiento de la pared vascular mediante la producción del factor mitogénico inducido por la hipoxia e interleucina-6 ambas producen proliferación de la pared endotelial [111].

HIPERTENSIÓN PULMONAR TIPO 4. (Hipertensión pulmonar asociada a tromboembolismos crónicos).

Una de las limitaciones para profundizar la investigación acerca de esta entidad es la dificultad para reproducir el cuadro en modelos animales [112]. El factor más importante en el desarrollo de la enfermedad es la transformación fibrótica del trombo en la arteria pulmonar, lo que lleva a una obstrucción mecánica de la circulación. A diferencia de lo que sucede en el tromboembolismo agudo, no existe una correlación lineal entre el grado de obstrucción y los cambios hemodinámicos observados, debido fundamentalmente a la coexistencia de una arteriopatía de pequeño vaso [113].

Los factores de riesgo clásicos para el desarrollo de una trombosis venosa son: deficiencia de antitrombina, deficiencia de proteína C y S, factor V de Leiden, deficiencia de plasminógeno, y la presencia de anticuerpos anticardiolipina [103].

Este tipo de HTP es un trastorno vascular doble, con obliteración de los vasos de mayor calibre y, en un porcentaje variable de pacientes de vasculopatía periférica. El tromboembolismo agudo suele resolverse completamente a los 6 meses. En la HTP asociada a tromboembolismo crónico se produce una

obstrucción fibrótica permanente de la vascularización pulmonar. Característicamente, se observan trombos organizados estrechamente unidos a la capa media de las arterias elásticas pulmonares, remplazando a la íntima y que expresa niveles anormalmente altos del inhibidor tipo 1 del activador del plasminógeno, un potente inhibidor de la fibrinólisis [114]. Un factor considerado fundamental en la etiopatogenia de esta entidad es el daño microvascular que se caracteriza por: obstrucción de las arterias pulmonares subsegmentarias, arteriopatía clásica de pequeñas arterias y arteriolas, distales a vasos total o parcialmente obstruidos y arteriopatía de pequeñas arterias distales a vasos no ocluidos [115].

HIPERTENSIÓN PULMONAR TIPO 5.

El quinto grupo de HTP es un grupo importante y heterogéneo de ésta entidad que engloba los casos de HTP secundaria a múltiples enfermedades y cuya patogénesis no está del todo esclarecida. No entraremos en detalles acerca de todas las enfermedades que se engloban en este apartado y que pueden llegar a producir, en un momento determinado, HTP. Sin embargo, merece la pena resaltar que dentro de este grupo, se engloba a la HTP que se produce en pacientes con ERC avanzada, especialmente en hemodiálisis y que no puede ser explicada por otros mecanismos. La incidencia, etiopatogenia y valor pronóstico de esta entidad se revisa con detalle en la discusión de esta tesis.

3.4. DIAGNÓSTICO

Como se mencionó con anterioridad, la HTP es un trastorno progresivo, a grandes rasgos, podemos dividir a los 5 grupos antes citados de HTP en dos grandes categorías en función de que se trate de una HTP precapilar o postcapilar. La HTP precapilar incluye a las categorías 1, 3, 4 y 5 mientras que dentro del grupo de postcapilar encontraríamos a la categoría 2 de HTP [116]. A su vez la HTP postcapilar puede ser dividida en dos tipos: pasivo ($GTP \leq 12$ mmHg) o activo ($GTP > 12$ mmHg) [117]. Ésta última se puede considerar como una HTP desproporcionada con respecto a la esperada en base a la severidad de la insuficiencia cardíaca izquierda y se observa frecuentemente en casos de valvulopatía mitral y cardiomiopatías avanzadas. Es importante establecer esta distinción entre pre y postcapilar, debido a la implicación terapéutica y pronóstica de ambos subtipos, sin embargo, alcanzar este diagnóstico muchas veces es difícil. Los parámetros para realizar esta distinción se deben obtener mediante una valoración hemodinámica invasiva, de manera que el Gold estándar para el diagnóstico y clasificación de HTP es el cateterismo cardiaco derecho [118].

Pese a su papel central, el cateterismo cardíaco derecho es una prueba invasiva, costosa y frecuentemente no se puede realizar a todos los pacientes. Por otro lado, la ecocardiografía doppler 2D transtorácica es una prueba no invasiva, asequible y ampliamente disponible. Ésta es la primera prueba a realizar para el cribaje de HTP ya que nos proporciona datos estimados de la hemodinámica pulmonar, algunos indicios para alcanzar un diagnóstico etiológico

e información pronóstica relevante como el tamaño y función ventricular derecho. La PSAP se puede estimar mediante la ecocardiografía doppler utilizando la velocidad máxima del jet de insuficiencia tricúspide (VIT) y la presión de la aurícula derecha (PAD) usualmente estimada en función del índice de colapsabilidad de la vena cava inferior [119]. Frecuentemente la estimación de la presión sistólica del ventrículo derecho, frecuentemente se considera un dato intercambiable con la PSAP asumiendo la inexistencia de una estenosis de la válvula pulmonar.

Un reciente estudio realizado por Greiner y colaboradores [120] con un gran número de participantes (1695; 67% varones) demostró que el diagnóstico no invasivo de la HTP mediante ecocardiografía doppler en comparación con las técnicas invasivas tiene una buena sensibilidad (87%), especificidad (79%), valor predictivo positivo (91%) negativo (70%) y exactitud (85%) para un punto de corte de PSAP de 36 mmHg (área bajo la curva 0.91, $p < 0.001$, IC 95% 0.90-0.93). La principal limitación de la ecocardiografía doppler a la hora de estimar la PSAP es la mala calidad de las imágenes del VIT debido principalmente a una mala ventana acústica o a la presencia de artefactos, en estos casos, es importante obtener la VIT mediante varias ventanas e incluso se podría requerir el uso de agentes de contraste como el suero salino agitado, albúmina sonicada o una mezcla de aire, suero salino y sangre para mejorar la calidad de la imagen. Otras limitaciones ocurren en casos en los que la insuficiencia tricúspide es severa o el ventrículo derecho es incapaz de generar suficiente presión a través de la arteria pulmonar, infraestimando falsamente la PSAP en la ecocardiografía.

Pese a que el cateterismo cardiaco derecho continúa siendo la prueba definitiva para el diagnóstico de HTP, se han hecho considerables avances en el estudio de la circulación pulmonar y función ventricular derecha, por lo que se debería incluir ésta prueba en el algoritmo diagnóstico de la HTP.

4. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS

La prevalencia de hipertensión pulmonar entre los pacientes con enfermedad renal crónica es más alta que en la población general. La hipertensión pulmonar se asocia a un peor pronóstico en este grupo de pacientes.

OBJETIVOS

Con lo expuesto previamente, nos planteamos los siguientes objetivos:

1. Analizar la prevalencia de la hipertensión pulmonar en los pacientes con enfermedad renal crónica, tanto en hemodiálisis como en estadios más precoces.
2. Identificar aquellos factores que se asocian con un mayor riesgo de presentar hipertensión pulmonar en este grupo de pacientes.
3. Establecer la relación entre la progresión de la enfermedad renal y la prevalencia de hipertensión pulmonar.
4. Analizar el impacto que la hipertensión pulmonar tiene sobre el pronóstico de los pacientes.

Para cumplir estos objetivos, se ha realizado dos estudios de diferente diseño: el primero, incluyendo pacientes con enfermedad renal crónica estadios 3-5 no dependientes de diálisis y el segundo en el que se incluyeron únicamente pacientes en prevalentes en programa de hemodiálisis crónica.

**5. HIPERTENSIÓN PULMONAR EN
PACIENTES CON ENFERMEDAD
RENAL CRÓNICA NO EN
DIÁLISIS**

5.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio de cohortes, prospectivo, longitudinal y observacional. En el que se incluyeron pacientes de la consulta de Nefrología de un solo centro hospitalario en Madrid.

5.2. MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes. Se incluyeron pacientes estadio 3-5 de enfermedad renal crónica no dependientes de diálisis. La enfermedad renal crónica fue definida y estadificada siguiendo las recomendaciones de las guías K/DOQI y utilizando la ecuación MDRD [121]. Los criterios de inclusión fueron:

- Edad mayor de 18 años.
- Enfermedad renal crónica estadios 3-5 no dependientes de diálisis, seguidos en la consulta de prediálisis durante al menos 3 meses.
- Estabilidad clínica que definimos como la ausencia de ingreso hospitalario o atención en urgencias durante los 3 meses previos al reclutamiento.

Los criterios de exclusión fueron:

- Inestabilidad clínica.
- Imposibilidad de entender el estudio o no consentir ser incluido en él.

PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA NO DEPENDIENTES DE DIÁLISIS

- Una baja calidad del ecocardiograma o una presión sistólica de arteria pulmonar no estimada correctamente.

Todos los procedimientos se llevaron a cabo siguiendo las normas de la declaración de Helsinki y sus revisiones. Todos los pacientes dieron su consentimiento para participar en el estudio. Recolectamos:

- Datos demográficos.
- Datos clínicos como edad, sexo, etiología de la enfermedad renal crónica, la presencia de comorbilidades como diabetes mellitus, hipertensión arterial (definida según el octavo reporte de comité conjunto nacional[122]), historia de enfermedad cardiovascular, incluyendo insuficiencia cardiaca congestiva, infarto de miocardio, enfermedad vascular periférica e ICTUS.

Los pacientes que iniciaron tratamiento renal sustitutivo durante el estudio fueron excluidos del análisis final.

Pruebas de laboratorio. Realizamos las siguientes determinaciones analíticas:

- Hemograma y bioquímicas rutinarias.
- Parámetros de inflamación como la proteína C reactiva.
- Parámetros de nutrición como la albumina y la prealbúmina.

- Biomarcadores cardíacos como el fragmento aminoterminal del péptido natriurético cerebral, y la isoenzima MB de la creatinfosfocinasa.

Todas las mediciones se llevaron a cabo con los métodos estandarizados actualmente. La albúmina se determinó mediante el método colorimétrico con verde bromocresol utilizando un autoanalizador Roche/Hitachi Cobas C701. La proteína C reactiva se determinó mediante un ensayo inmunoturbidimétrico utilizando el mismo autoanalizador. La isoenzima MB de la creatinfosfoquinasa se determinó mediante un inmunoensayo utilizando electroquimioluminiscencia y un autoanalizador Roche/Hitachi Cobas E411. El NT-pro-BNP se determinó mediante la misma técnica utilizando un autoanalizador Roche / Hitachi Cobas E601.

Parámetros ecocardiográficos.

Realizamos un ecocardiograma doppler 2D a todos los pacientes de forma ambulatoria. La PSAP se estimó mediante la ecuación de Bernoulli modificada [123]: $PSAP = 4 \times (VIT)^2 + PAD$. Donde:

- VIT es la velocidad máxima del jet de insuficiencia tricúspide,
- PAD es la presión en la aurícula derecha, estimada a partir del diámetro de la vena cava inferior según recomendaciones de la sociedad americana de ecocardiografía [124].

El límite alto de la normalidad se establece usualmente entre 30-35 mmHg en base a un amplio estudio poblacional [60]. Las definiciones utilizadas en el estudio fueron:

- HTP se definió como una PSAP por encima de 35 mmHg. Consideramos una HTP severa cuando la PSAP se encontraba por encima de 55 mmHg.
- La disfunción sistólica se definió como una fracción de eyección del ventrículo izquierdo por debajo de 45%.
- La disfunción diastólica en función de los parámetros ecocardiográficos de las guías de la sociedad americana del corazón [125,126].
- La hipertrofia ventricular izquierda se definió como un índice de masa del ventrículo izquierdo por encima de 130 g/m² en varones y 105 g/m² en mujeres. La masa del ventrículo izquierdo se estimó mediante la fórmula de Devereaux [127].

Seguimiento y definición de los eventos. Durante una mediana de seguimiento de 22 (3-49) meses, se recogieron los nuevos eventos cardiovasculares. Definidos como:

- Accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico, (diagnosticado mediante tomografía computarizada).
- Infarto agudo de miocardio (diagnosticado mediante elevación de marcadores cardiacos y electrocardiografía).

- Insuficiencia cardiaca congestiva (diagnosticada por la presencia de edema pulmonar agudo o una fracción de eyección de ventrículo izquierdo por debajo de 45%).
- Eventos vasculares periféricos (diagnosticados por estenosis de arterias grandes o de miembros inferiores o necesidad de amputación).

Durante este periodo también se recogieron los casos de fallecimiento por todas las causas.

Análisis estadístico. Todas las variables fueron analizadas mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov para clasificarlas como paramétricas o no paramétricas. Los valores se expresan como media y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico. Los datos categóricos fueron comparados usando un Chi-cuadrado y las variables continuas mediante t de student o u de Mann-Whitney. La PSAP media y la prevalencia de HTP entre los distintos estadios de ERC se comparó mediante el análisis de la varianza. Realizamos un análisis univariante mediante una regresión logística para identificar los factores asociados a HTP. El valor pronóstico de la HTP se estimó mediante el análisis de supervivencia de Kaplan-Meier (las curvas de supervivencia se compraron mediante una prueba de log-Rank) y la regresión de Cox. En el análisis multivariante de Cox, incluimos aquellas variables que se correlacionaron con los objetivos del estudio de manera significativa en el análisis univariante. Incluimos también aquellos factores considerados como de confusión. Todos los análisis estadísticos se llevaron a

cabo con el programa SPSS 20.0 ® (SPSS, Inc., Chicago, Ill., USA). Las diferencias se consideraron estadísticamente significativas cuando el valor de p fue <0.05 .

5.3. RESULTADOS

5.3.1. Prevalencia y factores de riesgo para el desarrollo de hipertensión pulmonar.

Del total de pacientes que inicialmente fueron considerados incluíbles en el estudio, se excluyeron 159 debido a que la PSAP no se reportaba en el ecocardiograma o ésta no se estimó correctamente, este hecho responde principalmente a la ausencia de un jet de insuficiencia tricúspide o a una mala ventana acústica. De forma que los resultados finales del estudio corresponden a 353 pacientes.

Ciento noventa y tres pacientes (54,7%) fueron varones como se puede ver en la **figura 4**.

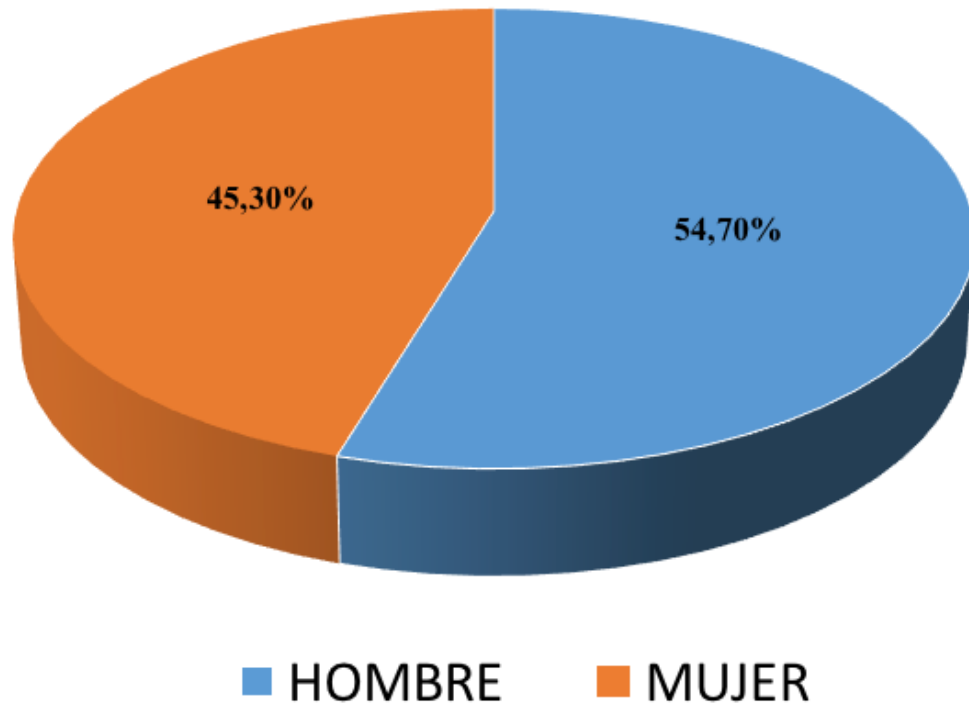


Figura 4. Sexo

Con respecto a la etiología de la enfermedad renal crónica, 25,5% de los casos se trataba de nefroangioesclerosis y 23,2% de nefropatía diabética, en la **figura 5** se detallan el resto de etiologías.

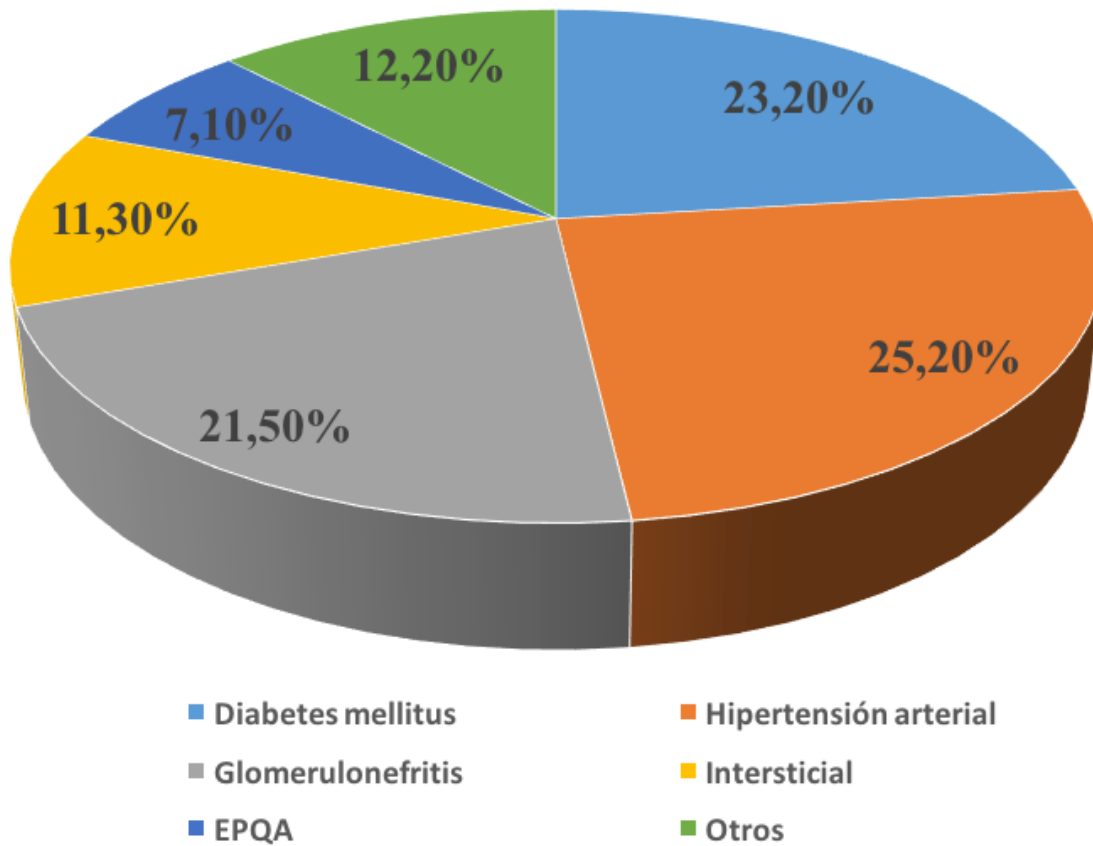


Figura 5. Etiología de la enfermedad renal crónica

Entre otras comorbilidades, 43,6% de los pacientes eran diabéticos y 65,1% hipertensos, el resto de comorbilidades se detallan en la **figura 6**.

PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA NO DEPENDIENTES DE DIÁLISIS

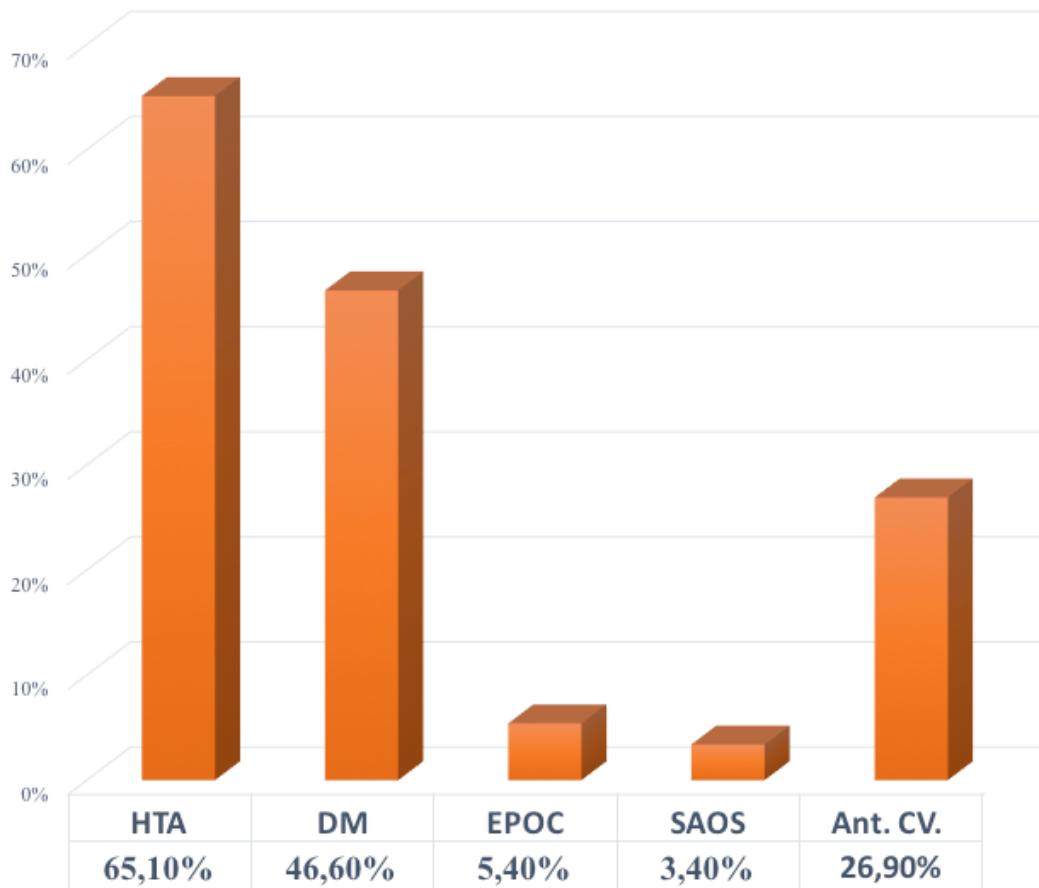


Figura 6. Comorbilidades presentes al momento de la inclusión.

Las características de la población se muestran con detalle en la **tabla 3 y 4**.

Treinta y siete pacientes se encontraban en estadio 3 de ERC (10.5%), 187 en estadio 4 (53%) y 129 en estadio 5 (36.5%).

Tabla 3. Características basales de la población (datos demográficos y clínicos). Los pacientes fueron divididos en arreglo a la presencia o ausencia de hipertensión pulmonar.

	Todos 353 (100%)	HTP (+) 94 (26,6%)	HTP (-) 59 (73,4)	P
Sexo (masculino)	193 (54,7%)	49 (52,1%)	144 (55,5%)	0,6
Edad (años)	67 ± 13	72 ± 11	64 ± 14	<0,001
IMC (Kg/m²)	27,2 ± 4,2	27,1 ± 4,6	27,4 ± 4,2	0,3
Hipertensión arterial	230 (65,1%)	67 (71,2%)	163 (63%)	0,09
Diabetes mellitus	154 (43,6%)	44 (46,8%)	110 (42,5%)	0,08
EPOC	19 (5,4%)	7 (6,6%)	12 (4,6%)	0,06
SAOS	12 (3,4%)	4 (4,2%)	8 (3,1%)	0,07
Etiología de ERC				
▪ Diabetes mellitus	82 (23,2%)	22 (24,4%)	60 (23,1%)	0,3
▪ Hipertensión	90 (25,5%)	23 (24,5%)	67 (25,8%)	0,4
▪ Glomerulonefritis	76 (21,5%)	19 (20,2%)	57 (22%)	0,3
▪ Intersticial	40 (11,3%)	10 (10,6%)	30 (11,6%)	0,3
▪ EPQA	25 (7,1%)	6 (6,3%)	19 (7,3%)	0,4
▪ Otros	43 (12,2%)	10 (10,6%)	33 (12,7%)	0,1
FGe MDRD (ml/min/1,73m²)	18,9 ± 8,1	15,1 ± 9,1	21,3 ± 8,8	0,04
PA. Sistólica (mmHg)	141 ± 19	140 ± 18	142 ± 18	0,4
PA. Diastólica (mmHg)	82 ± 16	80 ± 15	83 ± 17	0,4
Tabaquismo				
1. Actual	65 (18,4%)	18 (19,1%)	47 (18,1%)	0,2
2. Pasado	87 (24,6%)	27 (28,7%)	60 (23,1%)	0,1
Antecedentes CV.	95 (26,9%)	33 (35,1%)	62 (23,9%)	0,001

Leyenda: HTP: hipertensión pulmonar, IMC: índice de masa corporal, EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, SAOS: síndrome de apneas obstructivas del sueño, ERC: enfermedad renal crónica, FGe: filtrado glomerular estimado, PA: presión arterial, CV: cardiovasculares.

Nota: Los datos están expresados como media ± desviación estándar, mediana (rango intercuartílico) o números y porcentajes como corresponda.

Tabla 4. Características basales de la población (datos analíticos, ecocardiográficos y tratamiento). Los pacientes fueron divididos en arreglo a la presencia o ausencia de hipertensión pulmonar

	Todos 353 (100%)	HTP (+) 94 (26,6%)	HTP (-) 59 (73,4)	P
Albúmina (g/dl)	4,3 ± 0,2	4,1 ± 0,3	4,4 ± 0,2	0,7
P. C reactiva (mg/dl)	0,7 (0,24-0,98)	1,2 (0,6-2,1)	0,6 (0,24-1,1)	0,04
NT-ProBNP (100 pg/ml)	45 (28-200)	209 (98-457)	33 (28-38)	<0,001
TnT-as (ng/L)	50 (10-128)	64 (15-152)	40 (10-98)	0,001
Calcio (mg/dl)	9,4 ± 0,6	9,5 ± 0,6	9,4 ± 0,6	0,4
Fósforo (mg/dl)	4,6 ± 0,9	5,5 ± 0,8	4,4 ± 0,7	0,04
PTH (mg/dl)	120 (85-150)	156 (82-325)	98 (72-125)	0,001
Hemoglobina (g/dl)	12,8 ± 0,4	13,1 ± 0,5	12,5 ± 0,3	0,06
Fístula AV	8 (2,2%)	4 (4,2%)	4 (1,5%)	0,04
Disfunción sistólica	74 (21%)	30 (32%)	44 (16,9%)	>0,001
Disfunción diastólica	69 (19,5%)	28 (29,5%)	41 (15,8%)	0,01
Hipertrofia VI.	92 (26%)	27 (28,7%)	65 (25,1%)	0,07
Fármacos				
▪ Antihipertensivos	210 (59,4%)	57 (60,6%)	153 (59%)	0,3
▪ Antiagregantes	97(27,4%)	29 (29,7%)	69 (26,6%)	0,06
▪ Eritropoyetina	36 (13,5%)	14 (14,8%)	32 (12,3%)	0,09

Leyenda: HTP: hipertensión pulmonar, VI: ventricular izquierda, AV: arteriovenosa

Nota: Los datos están expresados como media ± desviación estándar, mediana (rango intercuartílico) o números y porcentajes como corresponda

La prevalencia de HTP encontrada en toda la población fue de 26.6% (94 pacientes) y un 6.5% de la población presentaba HTP que podría ser considerada severa, es decir, una PSAP > 55 mmHg. Cuando analizamos la media de PSAP en toda la población estudiada, ésta fue de 28 ± 12.4 mmHg, mientras que, si únicamente incluimos a los pacientes con HTP, la media de PSAP fue de 46 ± 10.8 mmHg.

Analizando la prevalencia de HTP en función del estadio de ERC en el que se encuentren los pacientes, observamos que a misma, aumenta progresivamente conforme aumenta la severidad de la ERC. La diferencia entre éstas prevalencias encontradas resultó estadísticamente significativa y es especialmente mas marcada entre los estadios 4 y 5 de ERC, pasando de 24,1% a 31,6% respectivamente. como puede verse en la **figura 7** y **tabla 5**.

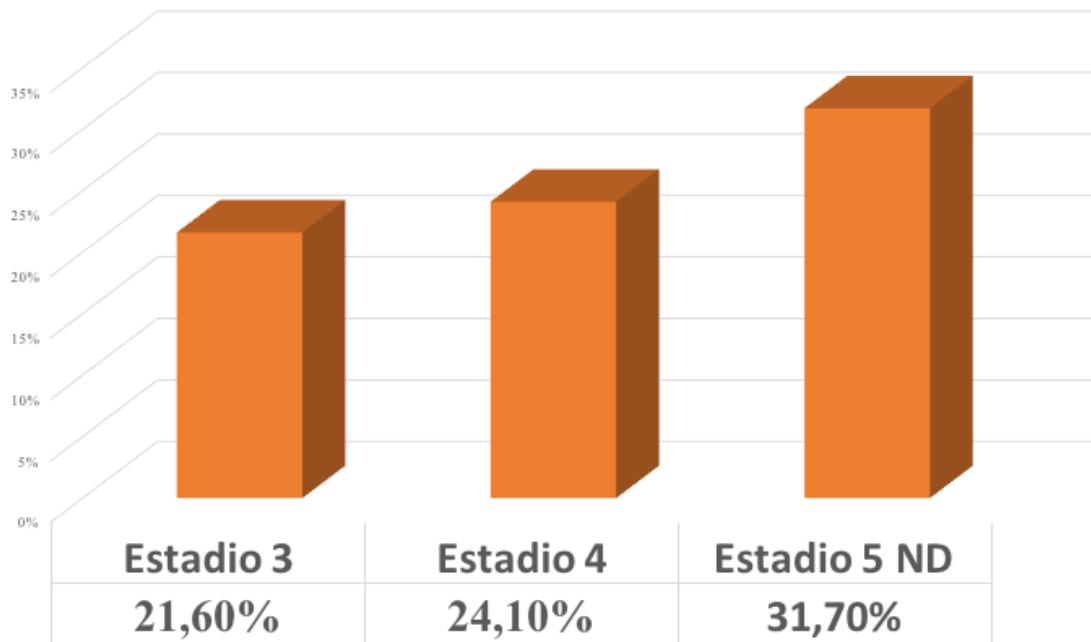


Figura 7. Prevalencia de hipertensión pulmonar en distintos estados de enfermedad renal crónica

Si dividimos a los pacientes en arreglo a la presencia o ausencia de HTP, encontramos que aquellos pacientes con HTP eran significativamente mayores y con peor función renal, así mismo, presentaban niveles significativamente más altos de TnT-as, NtProBNP y PTH. Éstos pacientes, también presentaban mayor incidencia de antecedentes cardiovasculares y disfunción ventricular izquierda tanto sistólica como diastólica. Todas estas diferencias se encuentran detalladas en la **tabla 3 y 4**.

Tabla 5. Prevalencia de hipertensión pulmonar en diferentes estadios de enfermedad renal crónica.

	Todos 353 (100%)	Estadio 3 37 (10,5%)	Estadio 4 187 (53%)	Estadio 5 129 (36,5%)	P
Prevalencia de HTP	94 (26,6%)	8 (21,6%)	45 (24,1%)	41 (31,7%)	0,01
HTP moderada: 35-55 mmHg	71 (20,1%)	7 (18,9%)	33 (17,6%)	31 (24%)	0,01
HTP severa: > 55 mmHg	23 (6,5%)	1 (2,7%)	12 (6,5%)	10 (7,7%)	0,01
PSAP (mmHg)	28 ± 12	27 ± 11	28 ± 12	29 ± 13	0,4
eFG (ml/min/1,73m²)	18,9 ± 8,1	43 ± 6	23 ± 3	9 ± 2	0,01

Leyendas: HTP: hipertensión pulmonar, PSAP: presión sistólica de arteria pulmonar, FGe: filtrado glomerular estimado

Nota: Los datos están expresados como media ± desviación estándar, mediana (rango intercuartílico) o números y porcentajes como corresponda.

En un análisis multivariante, se mantuvieron como predictores independientes de HTP: la edad, el menor filtrado glomerular estimado, los antecedentes cardiovasculares, los niveles de elevados de NtProBNP, la presencia de una fístula arteriovenosa (FAV) y la disfunción sistólica y diastólica.

Tabla 6. Factores de riesgo para el desarrollo de hipertensión pulmonar (regresión de Cox).

	No ajustado		Ajustado ^a	
	RR (IC 95%)	P	RR (IC 95%)	P
Edad (1 año)	1,03 (1,01-1,04)	< 0,001	1,02 (1,01-1,03)	0,01
FGe (1 ml/min/1,73m²)	1,02 (1,01-1,04)	0,04	1,02 (1,01-1,03)	0,04
Antecedentes CV.	4,26 (1,06-11,24)	0,01	2,29 (1,96-2,59)	< 0,001
P. C reactiva (1 ug/dl)	1,09 (1,05-1,88)	0,04	1,01 (0,89-1,23)	0,06
Nt-Pro-BNP (10 ng/L)	1,02 (0,01-1,03)	< 0,001	1,01 (1,01-1,02)	0,01
TnT-as(1ng/L)	1,29 (1,09-1,63)	0,01	1,11 (0,86-1,26)	0,09
PTH (1 mg/dl)	1,07 (1,05-2,01)	0,01	1,05 (0,79-1,96)	0,09
Fístula AV	2,45 (1,86-3,12)	0,04	1,98 (1,52-2,12)	0,01
Disfunción sistólica	3,14 (2,85-3,55)	< 0,001	3,05 (1,98-3,26)	0,01
Disfunción diastólica	2,96 (2,69-3,51)	0,01	2,32 (1,59-2,67)	0,03

Leyendas: FGe: filtrado glomerular estimado, CV: cardiovascular.

Nota: ^aEl modelo multivariante incluye todas aquellas variables que resultaron asociadas con hipertensión pulmonar en el univariante.

5.3.2. Hipertensión pulmonar como factor de riesgo de eventos cardiovasculares.

Durante el seguimiento, 100 pacientes (28%) presentaron un evento cardiovascular. Cuarenta y cinco (47.8%) en el grupo de pacientes con HTP y 55 (21.2%) en el grupo sin HTP siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.001$).

Los eventos cardiovasculares mas frecuentes fueron:

- La insuficiencia cardiaca (24.8%)
- Ictus (20.2%)
- Infarto agudo de miocardio (12.4%).

El análisis de Kaplan-Meier de estimación de supervivencia libre de eventos cardiovasculares mostrado en la **figura 8**, demostró un mayor riesgo de eventos entre los pacientes con HTP.

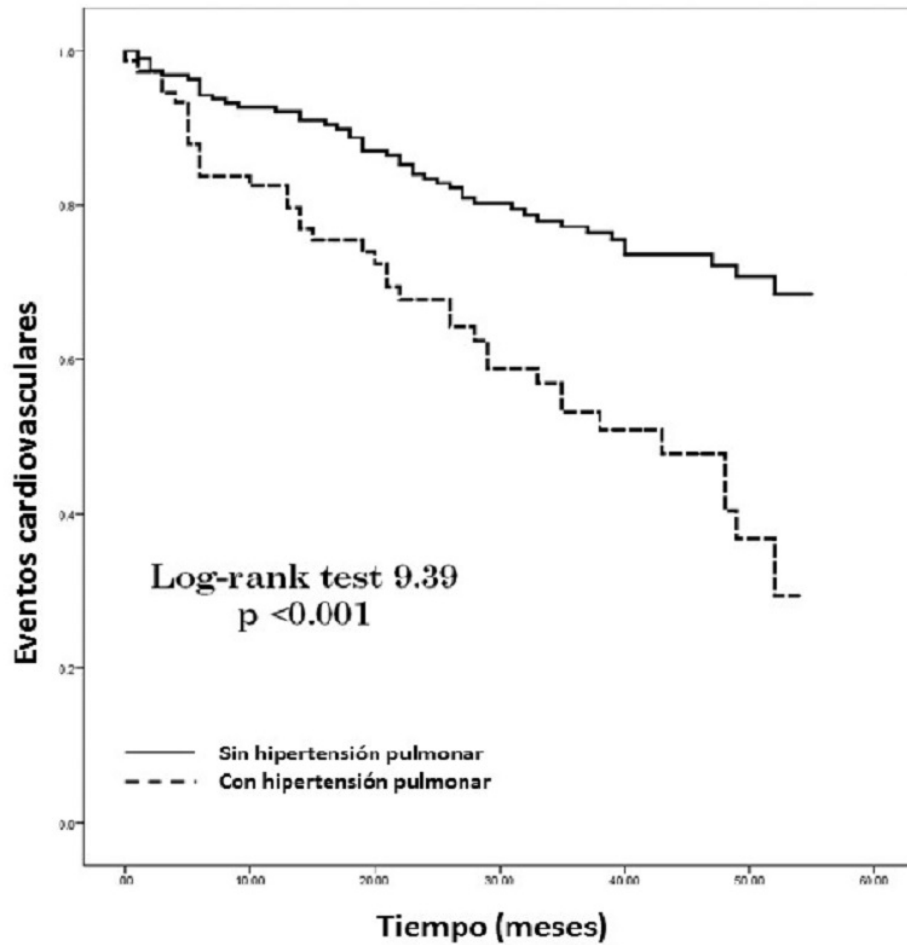


Figura 8. Kaplan-Meier. Supervivencia libre de eventos cardiovasculares.

El valor predictivo independiente de la HTP se confirmó en el modelo multivariante de Cox (RR: 2.77 [2.00-3.25] p<0.001) como se muestra en la **tabla 7**.

Tabla 7. Variables predictoras de eventos cardiovasculares.

	No ajustado		Ajustado ^a	
	RR (IC 95%)	p	RR (IC 95%)	P
EVENTOS CARDIOVASCULARES				
Edad (años)	1,04 (1,01-1,06)	0,01	1,01 (0,98-1,01)	0,06
Antecedentes CV.	4,96 (4,03-13,08)	< 0,001	4,06 (2,19-7,53)	0,01
Diabetes mellitus	1,98 (1,25-2,76)	0,01	1,25 (1,09-1,75)	0,04
TnT-as (1ng/L)	1,01 (1,00-1,02)	< 0,001	1,01 (0,98-1,01)	0,07
Hipertensión pulmonar	3,02 (1,66-5,50)	< 0,001	2,77 (2,00-3,25)	< 0,001
Disfunción diastólica	4,41 (2,37-7,25)	< 0,001	1,87 (1,11-3,17)	0,01
Disfunción sistólica	2,25 (1,26-4,00)	0,04	1,01 (0,99-2,96)	0,06

Nota: ^aEl modelo multivariante incluye todas las variables que resultaron asociadas con los objetivos del estudio en el univariante.

5.3.3. Hipertensión pulmonar y riesgo de muerte.

A lo largo del periodo de seguimiento, con una duración mediana de 22 (3-49) meses, 71 pacientes fallecieron (20%), 27 de ellos en el grupo sin HTP (16.9%) y 44 en el grupo con HTP (28.7%) resultando esta diferencia, estadísticamente significativa ($p < 0.001$). Las principales causas de muerte fueron:

- cardiovascular (44.1%)
- infecciosa (26.1%)
- neoplasias malignas (20%).

El riesgo relativo de mortalidad fue significativamente superior en los pacientes que presentaban HTP (RR: 3.145 [1.535-4.952] $p < 0.001$). En el análisis de supervivencia de Kaplan-Meier el riesgo de mortalidad por todas las causas fue significativamente superior en los pacientes con HTP en comparación con los pacientes sin HTP como puede verse en la **figura 9**, en la que además es posible observar como las curvas de supervivencia acumulada comienzan a separarse desde etapas precoces del seguimiento.

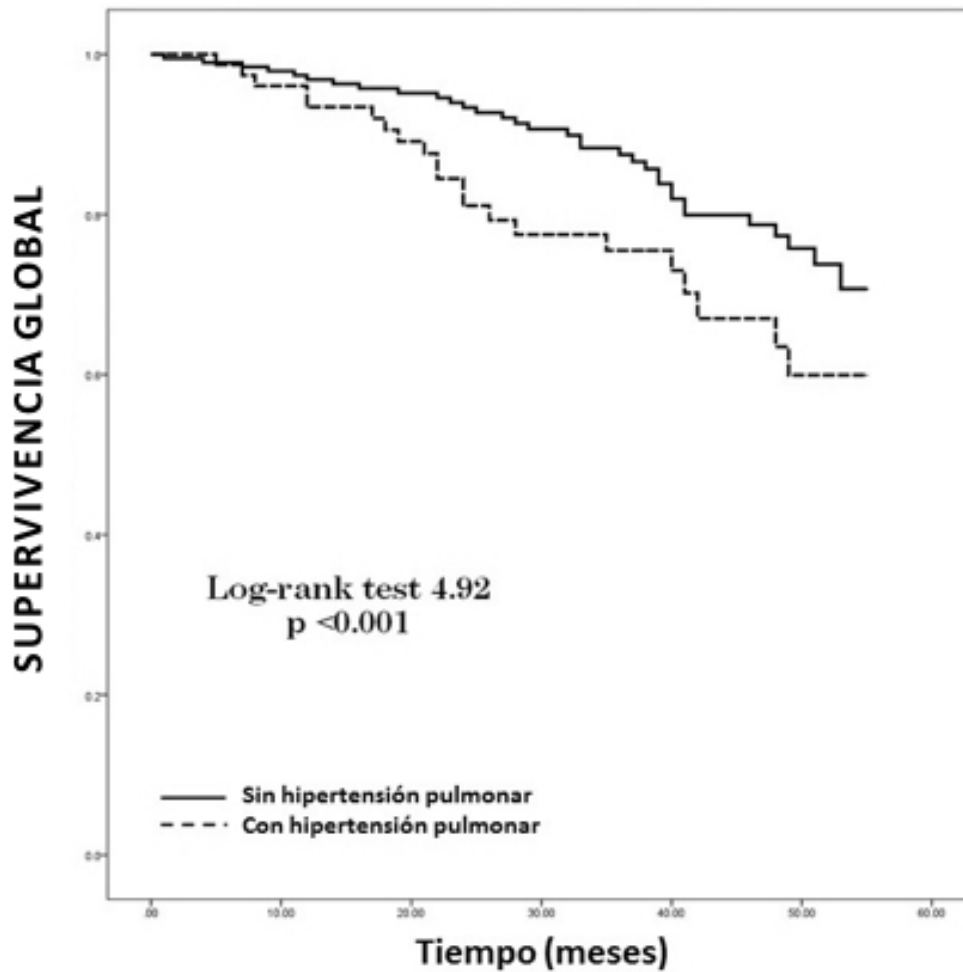


Figura 9. Kaplan-Meier. Supervivencia global.

De la misma manera, en el modelo de Cox multivariante, la HTP mantuvo su valor predictivo de mortalidad, de forma independiente. En ese modelo también resultaron ser predictores independientes de mortalidad: la edad, los antecedentes cardiovasculares y la disfunción sistólica y diastólica, como se observa en la **tabla 8**.

Tabla 8. Variables predictoras de mortalidad por todas las causas.

	No ajustado		Ajustado ^a	
	RR (IC 95%)	p	RR (IC 95%)	P
MORTALIDAD POR TODAS LAS CAUSAS				
Edad (años)	1,02 (1,00-1,04)	0,03	1,01 (1,01-1,12)	0,01
Antecedentes CV.	2,09 (1,38-3,09)	< 0,001	1,68 (1,06-2,64)	0,01
Proteína C reactiva	1,23 (1,09-1,35)	< 0,001	1,09 (0,98-1,10)	0,06
Hipertensión pulmonar	3,14 (1,53-4,95)	< 0,001	1,84 (1,06-3,18)	0,02
Disfunción diastólica	3,25 (2,13-5,89)	< 0,001	1,78 (1,13-1,97)	0,01
Disfunción diastólica	2,15 (1,25-2,60)	0,01	1,12 (1,02-1,19)	0,04

Nota: ^aEl modelo multivariante incluye todas las variables que resultaron asociadas con los objetivos del estudio en el univariante.

**6. HIPERTENSIÓN PULMONAR EN
PACIENTES CON ENFERMEDAD
RENAL CRÓNICA EN
HEMODIÁLISIS.**

6.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se diseñó un estudio de casos y controles retrospectivo y longitudinal. Se incluyeron únicamente pacientes prevalentes en hemodiálisis de una unidad hospitalaria y un centro de diálisis extrahospitalario en Madrid.

6.2. MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes incluidos. Incluimos en el estudio a pacientes prevalentes en hemodiálisis entre enero de 2005 y diciembre de 2007. Los criterios de inclusión fueron:

- Ser mayores de 18 años,
- Estar en programa de hemodiálisis crónica más de 3 meses antes de la fecha de inicio del reclutamiento
- Estabilidad clínica que definimos como la ausencia de ingreso hospitalario en los dos meses previos al estudio; ausencia de disfunción del acceso vascular en los dos meses previos
- Disponer de un ecocardiograma en los 6 meses previos o posteriores al reclutamiento.

El número inicial de pacientes que cumplían criterios para ser incluidos en el estudio fue 261, de estos pacientes, se excluyó a 50: 21 por no cumplir los criterios de estabilidad clínica, 6 por no tener un ecocardiograma adecuado y 23

por que no se había realizado la estimación de la PSAP en el ecocardiograma. Recogimos datos de filiación, antecedentes personales, parámetros analíticos y tratamiento concomitante.

Parámetros analíticos. Las muestras biológicas fueron almacenadas en la seroteca del hospital a -30°C desde el momento de su recolección hasta el momento de realizar las determinaciones analíticas en junio de 2011. Analizamos:

- Hemograma y bioquímica de rutina
- Marcadores de inflamación como la proteína C reactiva de alta sensibilidad
- Marcadores de nutrición como la albúmina y prealbúmina
- Biomarcadores cardíacos como el fragmento aminoterminal del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP), la Troponina T de alta sensibilidad (TnT-as) y la Isoenzima MB de la creatinfosfoquinasa (CK-MB).

Las medidas se realizaron de acuerdo con los métodos estandarizados en el momento de la determinación. La albúmina se determinó mediante el test colorimétrico con verde de bromocresol utilizando el analizador Roche/Hitachi Cobas C701. La PCR de alta sensibilidad se determinó mediante el test inmunoturbidimétrico usando el analizador Roche/Hitachi Cobas C701. La TnT-as y la CKMB, se determinaron mediante el inmunoensayo de electroquimioluminiscencia ECLIA usando el analizador Roche/Hitachi Cobas E411. El NT-proBNP se determinó mediante el inmunoensayo de

electroquimioluminiscencia ECLIA usando el analizador Roche/Hitachi Cobas E601.

Parámetros ecocardiográficos. Se recogieron los datos de un ecocardiograma Doppler 2D, realizado dentro de los 6 meses previos o posteriores a la realización de las determinaciones analíticas. Es importante resaltar que, por protocolo, los ecocardiogramas en pacientes en HD se realizan en día interdiálisis. El cálculo de la PSAP se realizó mediante la ecuación de Bernoulli modificada [123]: $PSAP = 4 \times (VIT)^2 + PAD$. Donde:

- VIT es la velocidad máxima del jet de insuficiencia tricúspide y
- PAD es la presión en la aurícula derecha, estimada a partir del diámetro de la vena cava inferior según recomendaciones de la sociedad americana de ecocardiografía[124].

Definimos HTP como una PSAP por encima de 35 mmHg. Consideramos HTP severa cuando la PSAS estimada se encontraba por encima de 55 mmHg. Definimos hipertrofia ventricular izquierda como un índice de masa del ventrículo izquierdo superior a 130 (en hombres) y a 105 (en mujeres) g/m². La masa del ventrículo izquierdo se estimó por la fórmula de Devereux [127]. La disfunción sistólica se definió como una fracción de eyección del ventrículo izquierdo por debajo de 45% y la disfunción diastólica de acuerdo con los parámetros ecocardiográficos de las guías de la *American Heart Association* [125,126].

Seguimiento en el tiempo. Los principales objetivos fueron:

- Mortalidad por todas las causas y
- Eventos cardiovasculares mortales o no mortales, dentro de los que incluimos: eventos cardíacos (insuficiencia cardíaca aguda, angina, infarto agudo de miocardio), accidente cerebrovascular hemorrágico o isquémico y eventos vasculares periféricos). En aquellos pacientes que sufrieron más de un evento CV, se utilizó la fecha del primero de ellos para el análisis estadístico.

Los pacientes que recibieron un trasplante renal o fueron transferidos a diálisis peritoneal fueron censurados en el análisis final.

Análisis estadístico. Los datos se analizaron con el programa SPSS v20.0 (IBM, Munich, Alemania). Las variables de distribución normal se expresan como media y desviación estándar y las no paramétricas como mediana y rango intercuartílico. Determinamos las diferencias entre grupos mediante la prueba de t de student, Chi cuadrado y U-Mann-Witney según correspondiera. Para analizar las variables relacionadas con la HTP realizamos una regresión logística univariante, construyendo posteriormente un modelo multivariante en el que se incluyeron aquellas variables que resultaron significativas en el análisis univariante. Para las variables relacionadas con el pronóstico se realizó una regresión de Cox y las curvas de supervivencia se realizaron mediante un análisis de Kaplan Meier, la

comparación de las curvas se realizó mediante el test de log Rank. La significación estadística se estableció como un valor de $p < 0.05$.

6.3. RESULTADOS

6.3.1. Prevalencia y factores de riesgo para el desarrollo de hipertensión pulmonar.

Incluimos en el estudio a 211 pacientes prevalentes en hemodiálisis, 55,6% de los cuales fueron varones, con una edad media de 69 ± 14 años y una mediana de tiempo en tratamiento renal sustitutivo de 86 (55-156) meses. El resto de características basales de la población estudiada se exponen con detalle en detalle en las **tablas 9 y 10**. Donde además dividimos a los pacientes en arreglo a la presencia o ausencia de HTP, al establecer esta diferenciación, vemos que los pacientes con HTP tienen mas edad, mas antecedentes cardiovasculares, mayor concentración de NtProBNP y TnTas. Así como mayor prevalencia de disfunción sistólica, diastólica e hipertrofia ventricular izquierda.

Tabla 9. Características basales (datos demográficos y clínicos). Los pacientes fueron divididos en arreglo a la presencia o ausencia de hipertensión pulmonar.

	Todos 211 (100%)	HTP (+) 91 (43,9%)	HTP (-) 120 (56,1%)	P
Sexo varón (%)	55,6	52,4	58,1	0,44
Edad (años)	69 (± 14)	70 (± 14)	66 (± 14)	0,04
IMC (Kg/m2)	27,8 (± 4,8)	28,3 (± 4,5)	27,1 (± 4,9)	0,2
GPID (%)	3,7 (± 1,9)	3,5 (± 1,5)	3,7 (± 1,8)	0,4
FC. pre HD (lpm)	72 (± 11)	71 (± 15)	73 (± 14)	0,2
PAS Pre HD (mmHg)	152 (± 19)	150 (± 21)	152 (± 20)	0,3
PAD Pre HD (mmHg)	82 (± 12)	79 (± 11)	83 (± 11)	0,2
FC Post HD (lpm)	74 (± 15)	75 (± 14)	75 (± 15)	0,2
PAS Post HD (mmHg)	131 (± 13)	129 (± 11)	132 (± 14)	0,3
PAD Post HD (mmHg)	68 (± 13)	65 (± 15)	69 (± 12)	0,3
Diabetes (%)	31,5	31,7	31,4	0,9
Ant. de HTA (%)	86,6	86,6	86,7	0,9
Tabaquismo (%)				
Actual	36	34	36,8	0,3
Pasado	26	25	27,1	0,2
EVP. (%)	25,6	32,9	23,8	0,1
Antecedente CV. (%)	42,7	56,1	29,5	0,001
Albumina (g/dL)	4,1 (± 0,4)	4,1 (± 0,4)	4,2 (± 0,5)	0,5

Legendas: HTP: hipertensión pulmonar, IMC: índice de masa corporal, FC. Frecuencia cardiaca, GPID: ganancia de peso interdialítica, PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, HTA, hipertensión arterial, EVP: enfermedad vascular periférica.

Nota: Datos expresados como media ± desviación estándar, mediana y rango intercuartílico o porcentajes, como corresponda

Tabla 10. Características basales (datos analíticos, acceso vascular y parámetros ecocardiográficos). Los pacientes fueron divididos en arreglo a la presencia o ausencia de hipertensión pulmonar.

	Todos 211 (100%)	HTP (+) 91 (43,9%)	HTP (-) 120 (56,1%)	P
P. C reactiva (mg/dL)	0,7 (0,35 – 1,6)	0,7 (0,35 – 1,8)	0,7 (0,32 – 1,5)	0,7
Nt-pro-BNP (ng/L)	5173 (2536-10689)	8415 (3748-20427)	2927 (1832-7869)	<0,001
TnT-AS (ng/L)	55 (32-100)	64 (43 - 101)	47 (23 - 99)	0,001
Calcio (md/dl)	9,1 (± 0,4)	9 (± 0,4)	9 (± 0,4)	0,2
Fósforo (md/dL)	4,8 (± 0,3)	4,6 (± 0,4)	4,9 (± 0,3)	0,2
PTH (md/dL)	419 (± 219)	405 (± 312)	425 (± 292)	0,1
FAV nativa (%)	57,3	60,5	54,3	0,4
FAV protésica (%)	28,6	27,2	33,3	0,4
Catéter tunelizado (%)	12,3	12,3	12,4	0,9
T. en TRS (meses)	86 (55-156)	86 (60-170)	85 (50-128)	0,06
Disf. sistólica (%)	14,3	25,4	6	0,001
Disf. diastólica (%)	29,8	39,7	18,1	0,004
Hipertrofia VI (%)	60,5	74,1	54,2	0,01

Leyendas: HTP: hipertensión pulmonar, IMC: índice de masa corporal, FC: Frecuencia cardíaca, GPID: ganancia de peso interdialítica, PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, HTA, hipertensión arterial, EVP: enfermedad vascular periférica, FAV: fístula arteriovenosa, VI: ventrículo izquierdo

Nota: Datos expresados como media ± desviación estándar, mediana y rango intercuartílico o porcentajes, como corresponda

La prevalencia de HTP encontrada en toda la población estudiada fue de 43.9% (91 pacientes) como se describe en la **tabla 11**. De la misma manera, encontramos que un 11.8% (25 pacientes), presentaba HTP calificada como severa, es decir, una PSAP por encima de 55 mmHg.

Tabla 11. Prevalencia de hipertensión pulmonar y presión sistólica de arteria pulmonar (PSAP)

	n (%)	PSAP (mmHg)
Toda la población	211 (100)	34 ± 13
Sin HTP	120 (56,1)	26,2 ± 2
Con HTP	91 (43,9)	47 ± 12

Leyendas: HTP: Hipertensión pulmonar. PSAP: presión sistólica de arterial pulmonar

Las variables que demostraron asociación con mayor riesgo de parecer HTP fueron: la edad, los antecedentes cardiovasculares, los niveles de NtProBNP y TnT-AS, así como la presencia de disfunción sistólica, diastólica e hipertrofia ventricular izquierda como se describe en la **tabla 12**.

Tabla 12. Factores de riesgo para el desarrollo de hipertensión pulmonar.

	RR (IC95%)	P
Edad (Años)	1,002 (1,001-1,004)	0,04
Antecedentes CV.	3,050 (1,666-5,586)	< 0,001
Nt-Pro-BNP (100 ng/L)	1,084 (1,044-1,127)	< 0,001
TnT-AS (1ng/L)	1,010 (1,003-1,016)	0,03
Disfunción sistólica	5,318 (1,811-15,621)	0,002
Disfunción diastólica	2,979 (1,383-6,419)	0,005
Hipertrofia VI	2,421 (1,167-5,020)	0,02
Leyendas: CV: cardiovascular, VI: ventrículo izquierdo		

6.3.2. Hipertensión pulmonar como factor de riesgo de eventos cardiovasculares.

La mediana del periodo de seguimiento fue de 39 meses (19-56), durante los cuales, se produjeron un total de 94 eventos cardiovasculares. Los eventos más prevalentes en nuestro estudio fueron:

- Cardíaco 80%
- Vascular periférico 9 %
- Ictus con un 6 %.

Las variables asociadas con mayor probabilidad de padecer un evento cardiovascular fueron: la HTP, la edad, los antecedentes cardiovasculares, la dislipemia, los niveles elevados de NtProBNP y TnT-AS, así como la presencia de disfunción sistólica y diastólica. En el análisis de supervivencia de Kaplan-Meier que se puede ver en la **figura 10** observamos como los pacientes con HTP presentan un riesgo significativamente mayor de eventos cardiovasculares en comparación con otros pacientes sin HTP.

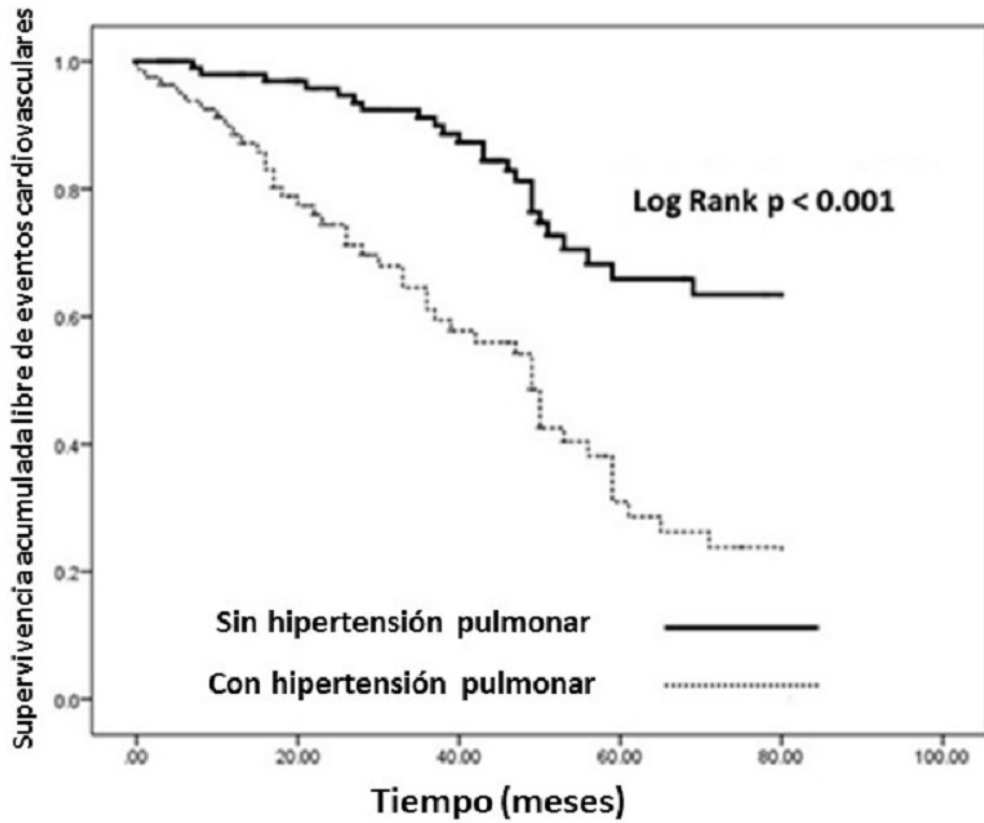


Figura 10. Kaplan-Meier. Supervivencia acumulada libre de eventos cardiovasculares.

En el modelo multivariante la HTP mantuvo su asociación independiente y significativa con el riesgo de eventos cardiovasculares, en ese modelo también resultaron predictores independientes: la presencia de antecedentes cardiovasculares y la disfunción diastólica como se puede observar en la **tabla 13**.

Tabla 13. Variables predictoras de eventos cardiovasculares.

	No Ajustado		Ajustado ^a	
	RR (IC 95%)	p	RR (IC 95%)	p
EVENTOS CARDIOVASCULARES				
Edad (años)	1,040 (1,017-1,062)	0,01	1,010 (0,981-1,019)	0,09
Antecedentes CV.	7,467 (4,037-13,089)	< 0,001	4,063 (2,191-7,534)	0,01
Dislipemia	1,779 (1,016-3,114)	0,04	0,969 (0,859-1,196)	0,1
Nt-Pro-BNP (100 ng/L)	1,013 (1,007-1,020)	< 0,001	1,010 (0,990-1,098)	0,08
TnT-AS (1ng/L)	1,016 (1,009-1,023)	< 0,001	1,011 (0,980-1,015)	0,07
Hipertensión pulmonar	3,024 (1,660-5,507)	< 0,001	1,778 (1,001-3,254)	0,03
Disfunción diastólica	4,417 (2,370-7,257)	< 0,001	1,879 (1,112-3,175)	0,01
Disfunción sistólica	2,250 (1,264-4,005)	0,006	1,015 (0,998-2,965)	0,06

Leyendas: CV: cardiovascular.

Nota: ^aEl análisis ajustado incluye todas aquellas variables que se asociaron con los objetivos del estudio en el análisis multivariante además del sexo, diabetes mellitus, hipertensión arterial e hipertrofia ventricular izquierda.

6.3.3. Hipertensión pulmonar y riesgo de mortalidad

Durante el periodo de seguimiento fallecieron 88 pacientes (41.7%); treinta y cinco en el grupo sin HTP (29.1%) y 53 en el grupo con HTP (58.2%) ($p < 0.001$).

Las principales causas de mortalidad fueron:

- Cardiovascular (45%)
- Infecciosa (36%)
- Tumoral (17%)
- Otras causas (2%).

En el análisis de supervivencia de Cox, encontramos una asociación entre mortalidad y edad, antecedentes cardiovasculares, concentraciones de NtProBNP, HTP y disfunción diastólica. En el análisis de Kaplan-Meier de supervivencia acumulada observamos un riesgo significativamente superior de mortalidad en aquellos pacientes con HTP en comparación con los pacientes sin HTP **figura 11**.

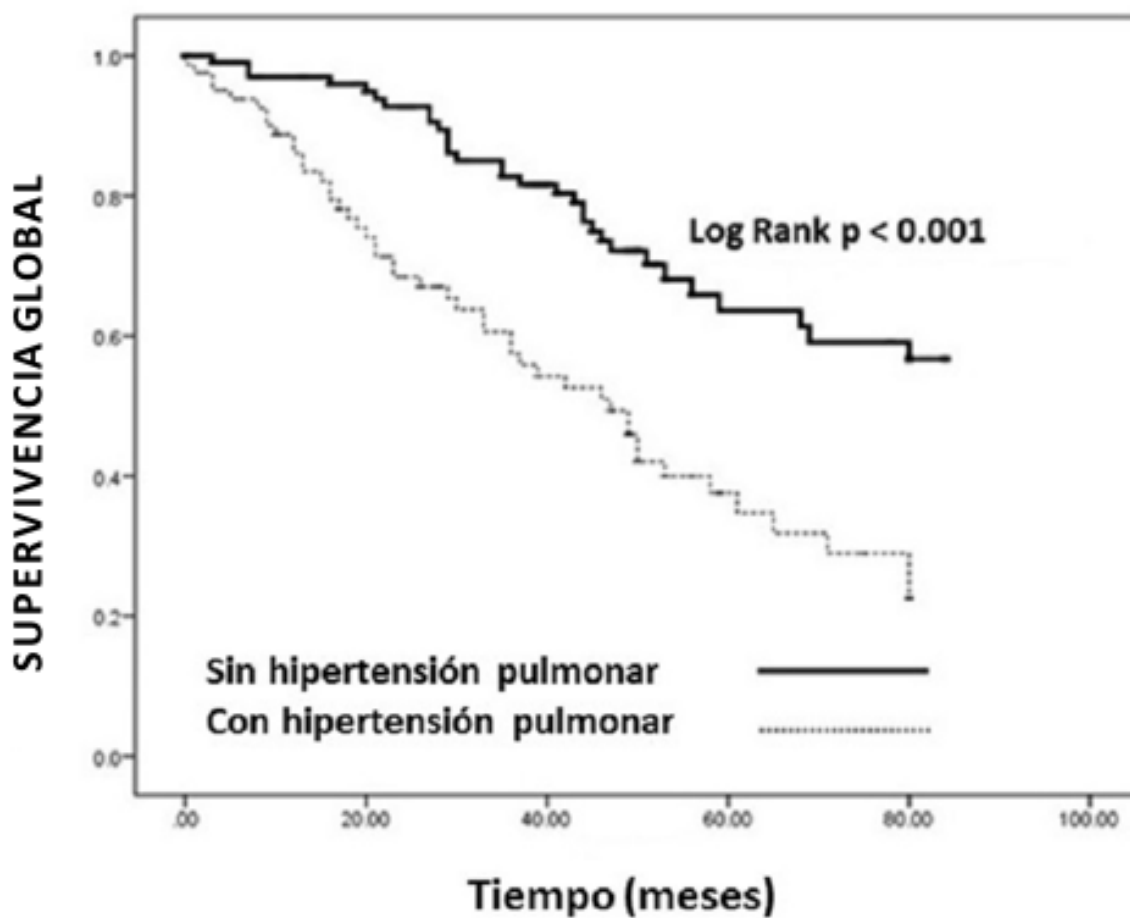


Figura 11. Kaplan-Meier. Supervivencia global.

En el modelo multivariante ajustado, la HTP mantuvo su valor predictivo de mortalidad de manera significativa e independiente ($p < 0,001$), junto a los antecedentes cardiovasculares y la disfunción diastólica como se observa en la **tabla 14**.

Tabla 14. Variables predictoras de mortalidad por todas las causas.

	No Ajustado		Ajustado ^a	
	RR (IC 95%)	p	RR (IC 95%)	p
MORTALIDAD POR TODAS LAS CAUSAS				
Edad (años)	1,027 (1,009-1,046)	0,003	1,010 (0,998-1,120)	0,09
Antecedentes CV.	2,096 (1,383-3,093)	< 0,001	1,681 (1,066-2,649)	0,02
EVP.	1,487 (1,239-2,753)	0,03	0,979 (0,958-1,923)	0,08
Nt-Pro-BNP (100ng/L)	1,010 (1,003-1,017)	0,003	1,016 (0,989-1,015)	0,07
Hipertensión pulmonar	2,718 (1,727-4,278)	< 0,001	2,450 (1,541-3,893)	< 0,001
Disfunción diastólica	3,090 (1,679-5,686)	< 0,001	2,791 (1,488-5,237)	0,001
Leyendas: CV: cardiovascular, EVP: enfermedad vascular periférica				

Nota: ^aEl análisis ajustado incluye todas aquellas variables que se asociaron con los objetivos del estudio en el análisis multivariante además del sexo, diabetes mellitus, hipertensión arterial e hipertrofia ventricular izquierda.

7. DISCUSIÓN INTEGRADORA

7.1. PREVALENCIA Y FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE DE HIPERTENSIÓN PULMONAR

El primer dato a resaltar de los resultados obtenidos en ambos estudios es la alta prevalencia que presenta la HTP entre los pacientes con ERC en comparación con la prevalencia de esta entidad en la población general. El primer estudio, realizado en pacientes con ERC no dependientes de diálisis demostró una prevalencia global de 26,6%, prevalencia que se iba incrementando progresivamente a medida que el filtrado glomerular de los pacientes disminuía, este un dato que sugiere que la progresión de la ERC y las alteraciones derivadas de la misma, juegan un papel importante en la etiopatogenia de la HTP. Dos estudios de base poblacional con un número de participantes considerable, demostraron que la prevalencia de HTP en población general, oscila entre 2,6 y 8,3%. EL primero de ellos, realizado en la población de Armadale al este de Australia, incluyendo mas de 10 mil pacientes, a quienes se realizó un ecocardiograma transtorácico entre 2003 y 2009. Encontró HTP en 936 individuos, lo que corresponde al 6,2% de la población estudiada [22]. Por otro lado, el estudio Rotterdam, con un número de individuos superior a 3 mil, concluyó que la prevalencia de HTP fue de 2,6% en toda población analizada, al dividir a los pacientes en función de la edad, se encontró que aquellos con edad mayor de 85 años, presentaban la prevalencia mas alta, siendo ésta del 8,3% [23]. Los estudios que incluyen únicamente pacientes con ERC, son mas escasos y con un

número de pacientes muy limitado. Recientemente, se han reportado los resultados de un estudio que incluye 468 pacientes con ERC en estadios 2-4 en el que se estimaba la PSAP mediante ecocardiografía transtorácica, definiendo HTP, cuando ésta era superior a los 35 mmHg, se estableció una prevalencia de HTP de 23%[128]. Nuestro estudio, que incluye además pacientes con ERC en estadio 5 no dependientes de diálisis, demuestra una prevalencia ligeramente superior (26,6%).

El diagnóstico etiológico y, por tanto, la clasificación de HTP en pacientes con ERC no es tarea fácil debido a la superposición que existe entre la propia enfermedad renal, sus comorbilidades y las causas de HTP. Un paciente con HTP primaria puede además tener ERC secundaria a otras comorbilidades o a fracasos renales agudos de repetición asociados a un fallo cardíaco derecho si éste desarrolla cor pulmonale [129]. Las diferentes enfermedades del tejido conectivo que han demostrado una asociación con HTP también pueden también ser causantes de ERC [130,131]. Y por último, las enfermedades pulmonares hipóxicas y la ERC frecuentemente coexisten, de hecho, existen estudios que demuestran una prevalencia de ERC entre los individuos con EPOC de hasta 26%, de hecho, un reciente metaanálisis demostró una clara asociación entre la EPOC y el riesgo de padecer ERC (OR 2,2; IC95% 1,83-2,65)[132]. Por todo esto, existe una importante dificultad para clasificar la HTP presente en los pacientes con ERC. La forma más fidedigna de diagnosticar y establecer una clasificación

etiología de HTP es la realización de un cateterismo cardiaco derecho (CCD), mismo que debido, principalmente a su naturaleza invasiva, no se utiliza habitualmente en los estudios epidemiológicos, hasta el momento solamente se ha publicado un estudio en cuya metodología se utiliza el CCD como método diagnóstico de HTP [133].

Los factores que podrían ser responsables de esta elevada prevalencia de HTP en pacientes con ERC no están del todo claros. Muchos de los casos de HTP en estos pacientes se clasifican dentro del grupo II de la organización mundial de la salud. En estos pacientes, la PCP es mayor de 15 mmHg y se asocia con disfunción ventricular izquierda. El grupo I dentro de la clasificación de la OMS (en quienes la presión de enclavamiento capilar pulmonar es menor de 15 mmHg) tiene como causa un aumento marcado del tono arteriolar pulmonar de manera similar a lo que ocurre en las formas idiopáticas de HTP o en la HTP secundaria a trastornos sistémicos como la esclerodermia.

Uno de los factores de riesgo de HTP demostrados en éste estudio es la edad, hecho que se confirma también en pacientes sin ERC, como se mencionó anteriormente un estudio de base poblacional y con un importante número de pacientes demuestra una prevalencia de HTP hasta 3 veces superior en pacientes con edad mayor a 85 años en comparación con los más jóvenes [23].

Otro de los principales determinantes de HTP demostrados es la disfunción ventricular izquierda. La sobrecarga crónica de volumen, un factor implicado de manera importante en la disfunción ventricular izquierda y con un retorno venoso aumentado en pacientes con ERC, podría inducir HTP ya sea mediante el aumento del flujo sanguíneo pulmonar o afectando adversamente el funcionamiento ventricular izquierdo. Más aún, el remodelamiento y rigidez miocárdicos, secundarios a la cardiopatía isquémica, otra complicación frecuente de la ERC, podría contribuir a la HTP. En las enfermedades pulmonares crónicas, el principal factor implicado en la génesis de la HTP es la hipoxia crónica, un estímulo vasoconstrictor importante [134]. Si esta vasoconstricción en el árbol vascular pulmonar se mantiene durante mucho tiempo, podría llevar a un importante remodelado de los vasos sanguíneos pulmonares con la consecuente reducción de su distensibilidad, un fenómeno que contribuye de manera importante a la HTP[135]. En nuestro estudio, la prevalencia de EPOC entre los pacientes con HTP y los que no la presentan no alcanzó la significación estadística ($p=0,06$) debido probablemente, al escaso número de pacientes con ésta patología.

Un hallazgo significativo de nuestro estudio es, que la HTP es más prevalente en pacientes con una FAV realizada. Una FAV, ya sea resultado de un traumatismo o quirúrgicamente creada, tiene efectos hemodinámicos significativos. Lleva a una disminución de la resistencia vascular sistémica,

aumenta el retorno venoso y aumenta el gasto cardiaco para mantener un flujo sanguíneo adecuado a todos los órganos y tejidos. Estas adaptaciones aumentan el flujo sanguíneo pulmonar y podrían sentar las bases para una futura HTP. Debido a que la presión es el resultado del producto del flujo y la resistencia, este aumento en el flujo sanguíneo pulmonar lleva a un incremento de la presión pulmonar independientemente de la resistencia vascular. En un estudio publicado en 2006, Abassi y colaboradores demuestran mediante el uso de ecocardiografía doppler, un aumento en el gasto cardiaco en hasta 40% de los pacientes en hemodiálisis en probable relación con la creación de la FAV. Algunos estudios sugieren que la presión pulmonar aumenta y lo hace manteniendo una relación con la FAV [136] también se ha demostrado que la HTP tiende a empeorar a lo largo del tiempo en este grupo de pacientes [137,138]. La compresión de la FAV con esfigmomanómetro [139-141] o su cierre quirúrgico [142], induce una caída rápida del gasto cardiaco medio, seguida de un descenso estable de la presión pulmonar.

Nuestro estudio no demuestra una mayor prevalencia de síndrome de apneas obstructivas del sueño (SAOS) en los pacientes con HTP. Sin embargo, el SAOS ha demostrado una relación con la patogenia de la HTP en ERC. Se han demostrado frecuentes episodios de hipoxia nocturna punto clave de los efectos fisiopatológicos del SAOS en pacientes con ERC [143,144]. Un factor importantemente relacionado con el SAOS es la sobrecarga de volumen

particularmente en pacientes con ERC. La hipoxemia nocturna secundaria al SAOS, es un importante desencadenante de HTP en modelos experimentales [145], y se ha establecido una estrecha relación entre la saturación arterial de oxígeno y la presión arterial pulmonar [146]. La activación simpática sería el principal mecanismo mediante el cual, la hipoxemia induce aumentos de la presión pulmonar [147]. Es interesante destacar el hecho de que los pacientes con SAOS también tienen niveles aumentados de dimetil arginina asimétrica (ADMA) [148]. De hecho, los niveles circulantes del éste inhibidor de la óxido nítrico sintetasa están asociados además, con activación nerviosa simpática en pacientes con ERC [149] y con concentraciones elevadas de norepinefrina en pacientes en diálisis [150]. Dado el potente estímulo vasoconstrictor de ADMA en la vasculatura pulmonar y la observación de que la actividad nerviosa simpática y ADMA parecen compartir una vía patogénica similar que podría conducir a hipertrofia ventricular izquierda en pacientes con ERC [149], es posible que esta misma vía patogénica esté implicada en el desarrollo de HTP en estos pacientes.

Entre los pacientes con ERC en hemodiálisis, nuestro estudio reporta una prevalencia de 43.9%. No son muchos los estudios que analizan la prevalencia de HTP en pacientes en HD, ésta oscila entre 29% [151] y 58.6% [137]. Todos estos estudios utilizan la ecocardiografía doppler como método diagnóstico. La diferencia en la prevalencia reportada se debe fundamentalmente a dos factores. El primero de ellos es el estado de hidratación del paciente en el momento de

realizar el ecocardiograma. El aumento progresivo de la volemia durante el periodo interdialítico podría incrementar los niveles de presión arterial pulmonar. Como ejemplo, cabe citar el estudio realizado por Amin y colaboradores, en el que se reporta la prevalencia más baja (29%) en él se incluye a 51 pacientes en hemodiálisis a quienes se realiza un ecocardiograma dentro de las primeras cuatro horas posteriores a la sesión de hemodiálisis, momento en el que la volemia del paciente se encuentra más disminuida [151]. Por otro lado, la prevalencia más alta reportada (56,8%), corresponde al estudio realizado por Fabbian y colaboradores con 29 pacientes en hemodiálisis en el que se realizaba el estudio ecocardiográfico al antes de la sesión de hemodiálisis [137]. Como se mencionó en el apartado de métodos, nosotros realizamos el ecocardiograma en el día entre dos sesiones de hemodiálisis. Una segunda probable causa de esta variabilidad en la prevalencia reportada es la diferencia en las definiciones de HTP utilizadas en los distintos estudios, por ejemplo, en un estudio prospectivo americano en el que se define HTP como una PSAP mayor de 35 mmHg, la prevalencia reportada fue de 38% [152]. Cuando se define HTP como una PSAP mayor de 45 mmHg la prevalencia desciende a 20% [153].

Esta elevada prevalencia podría estar justificada debido al hecho de que los principales determinantes de la presión en el árbol vascular pulmonar como son el gasto cardiaco, la resistencia vascular periférica y la presión de enclavamiento capilar pulmonar [6] se encuentran, en mayor o menor medida,

alterados en pacientes con enfermedad renal crónica y particularmente en pacientes en hemodiálisis.

Factores como la circulación hiperdinámica debida a la FAV, la anemia o la propia sobrecarga de volumen frecuente en estos casos, pueden aumentar de manera considerable en gasto cardiaco[141,154]. No solamente es importante la presencia de la FAV, sino la localización de la misma. En un reciente estudio realizado por Basile y colaboradores, se demuestra un incremento significativo del gasto cardiaco según la FAV braquial sea distal (5,7 L/min) o proximal (6,8 L/min) $p < 0,0001$. La inmensa mayoría de los pacientes incluidos en nuestro estudio tanto con HTP como sin ella son portadores de una FAV, lo que dificulta analizar si existen diferencias relacionadas con la misma en ambos grupos.

La resistencia vascular pulmonar, puede afectarse por tres factores principalmente: Primero, la disfunción endotelial y la producción de moléculas inflamatorias y vasoactivas por un endotelio en estado urémico [155,156]. Entre muchas otras moléculas, cabe destacar la ADMA y la endotelina-1, ambas moléculas, aumentan considerablemente su concentración en pacientes con ERC [157,158]. ADMA es un inhibidor endógeno del efecto vasodilatador del óxido nítrico, un estudio realizado en 2014 por Parick y colaboradores, demostró que las concentraciones elevadas de ADMA se relacionan de manera significativa con la presencia de HTP [159]. La endotelina-1 es un potente vasoconstrictor cuya

relación con la HTP está bastante documentada [160] . Ambas moléculas podrían jugar un importante papel incrementando la resistencia vascular, tanto a nivel sistémico como pulmonar.

Otro factor que potencialmente aumentaría la resistencia vascular pulmonar es la calcificación vascular, un hecho frecuente en estos pacientes, éste fenómeno no está restringido a la circulación sistémica, pudiendo verse afectado también, el árbol vascular pulmonar [161]. Algunos estudios realizados en animales sugieren, que la exposición prolongada a los efectos de la PTH podrían inducir una marcada calcificación vascular pulmonar, lo que se manifiesta por una disminución en la capacidad de difusión y en la distensibilidad vascular, estas alteraciones han demostrado ser reversibles tras la paratiroidectomía [162]. Sin embargo, en nuestro estudio, no encontramos diferencias significativas en los niveles de calcio, fósforo o PTH entre los pacientes con HTP y sin ella. Amin y colaboradores, reportaron hallazgos similares en un estudio que incluía 15 pacientes en HD en los que se analizó el grado de calcificación vascular pulmonar mediante el uso de gammagrafía con difosfato marcado con tecnecio⁹⁹, no encontrando diferencias significativas en ambos grupos de pacientes [151].

En tercer lugar, se ha postulado que las complicaciones trombóticas de los accesos vasculares y su tratamiento podrían producir microembolismos subclínicos en la vasculatura pulmonar [163][164]. La existencia de una FAV

podría explicar en parte porque la prevalencia de HTP es mayor en pacientes en HD que en diálisis peritoneal [165,166].

Finalmente, la presión de enclavamiento capilar pulmonar está principalmente determinada por las presiones de llenado de las cámaras cardíacas izquierdas, las mismas, están considerablemente influenciadas por el grado de disfunción sistólica, diastólica y la presencia de valvulopatía, principalmente mitral, todas entidades son altamente prevalentes en pacientes en HD. En nuestro estudio, encontramos una prevalencia significativamente mayor de todas estas condiciones en el grupo de pacientes con HTP, lo que resalta su papel en la fisiopatología de la enfermedad.

7.2. HIPERTENSIÓN PULMONAR COMO FACTOR DE RIESGO DE EVENTOS CARDIOVASCULARES Y MORTALIDAD

Probablemente el hallazgo más relevante de nuestro estudio es la relación entre la presencia de HTP y un peor pronóstico en todos los grupos de pacientes incluidos (tanto en prediálisis como en HD).

Entre los pacientes con enfermedad renal crónica en estadio prediálisis, la HTP es un potente predictor de pobre pronóstico de manera independiente a otros factores de riesgo, la evidencia disponible a día de hoy con respecto al valor pronóstico de la HTP en pacientes con ERC sin requerimientos de HD es escasa. Concretamente, un estudio publicado por Bolignano y colaboradores [128] en el que se incluyó 468 pacientes en estadios 2-4 de ERC reclutados para otros dos estudios [167,168]. Se definió HTP como una PSAP por encima de 35 mmHg estimada mediante ecocardiografía doppler. Se encontró HTP en 108 pacientes (23%). Se utilizó un *end point* compuesto por eventos vasculares periféricos, cerebrovasculares y cardiovasculares, insuficiencia cardíaca descompensada y muerte cardiovascular. Durante un seguimiento medio de 3 años, 76 pacientes alcanzaron el *end point* (16%). En el análisis multivariante la HTP mantuvo su asociación de manera independiente con mayor riesgo de alcanzar el *end point* del estudio (HR 1.75 $p=0.03$).

Los resultados de nuestro estudio, apoyan estos hallazgos, encontrando una clara asociación entre la presencia de HTP en los pacientes con ERC, una mayor mortalidad y mayor incidencia de eventos cardiovasculares. Si bien es cierto que gran parte de muchos de los pacientes que presentaban HTP, también tenían comorbilidades importante como disfunción ventricular izquierda, el hecho de que, tras un ajuste estadístico multivariante, la HTP mantenga su poder predictivo sobre el pronóstico, sugiere que esta entidad, de manera independiente a la

presencia o ausencia de otros factores juega un papel fundamental en la morbimortalidad.

Hasta la fecha, sólo se han publicado dos estudios que examinen la asociación de HTP con mortalidad en HD que incluyan más de 100 pacientes. Yigla y colaboradores [141] realizaron el seguimiento de 127 pacientes en HD en los que se definió HTP como una PSAP estimada mediante ecocardiografía doppler por encima de 45 mmHg encontrándose esta condición en 37 pacientes (29%); de todos estos, 17 presentaban HTP previo al inicio de la HD y 20 tuvieron HTP incidente. Tanto los pacientes con HTP incidente como los que ya la presentaban antes del inicio de HD presentaban un peor pronóstico, con un aumento del riesgo de mortalidad por todas las causas (HR 2.4 y 3.6 respectivamente).

Agarwal y colaboradores [152] realizaron un interesante estudio en el que incluyeron 288 pacientes prevalentes en HD. La definición de HTP utilizada en este caso fue una PSAP > 35 mmHg estimada mediante ecocardiografía doppler. La prevalencia de HTP reportada fue de 38% (110 pacientes). Cabe mencionar que la prueba diagnóstica se realizó dentro de la primera hora tras la finalización de la sesión de HD, momento en el que los pacientes teóricamente se encuentran con mayor depleción de volumen. Tras un seguimiento de 2.15 años, se registraron 58 muertes dentro del grupo de pacientes con HTP (53%) y 39 en el

grupo de pacientes sin HTP (22%) lo que corresponde a una tasa cruda de mortalidad de 169 y 52 por cada 1000 pacientes/año respectivamente). Tras el ajuste multivariante, la HTP mantuvo su asociación independiente con la mortalidad por todas las causas (HR 2.17 $p < 0.01$).

Los resultados del estudio realizado por nuestro grupo [8] apoyan los aportados por los investigadores previos. La HTP se asocia de manera independiente con un mayor riesgo de mortalidad por todas las causas y eventos cardiovasculares. Estos resultados son particularmente importantes no solo por el empeoramiento pronóstico de los pacientes mientras permanezcan en HD sino, porque se ha demostrado que la presencia HTP también se traduce en peor pronóstico entre los pacientes trasplantados renales, los receptores de un trasplante renal, tienen un riesgo 4 veces superior de mortalidad cuando presentan HTP severa [169].

Además del efecto mecánico que el aumento crónico de la presión en el árbol vascular pulmonar tiene en la arquitectura de los vasos sanguíneos y el funcionamiento del ventrículo derecho, existe evidencia que sugiere que la difusión de dióxido de carbono es significativamente menor en pacientes en HD, probablemente como resultado de cierto grado de edema pulmonar subclínico. De hecho, se ha demostrado que una intensificación de la ultrafiltración durante la hemodiálisis mejora considerablemente la relación ventilación/perfusión[170].

La mortalidad entre los pacientes con enfermedad renal crónica es muy elevada como resultado de diversos factores de riesgo, algunos de ellos modificables. Es importante identificar aquellos factores que empeoren el pronóstico de los pacientes, para intentar ejercer acciones de la forma mas precoz posible. Con los resultados de nuestro estudio queda documentado que la prevalencia de HTP en pacientes con ERC es bastante superior que en la población general y que además existe una importante relación entre la HTP y la mortalidad en este grupo de pacientes, identificamos además los factores que se asocian a mayor probabilidad de padecer HTP, es importante realizar estudios para establecer si mediante la modificación de estos factores se consigue disminuir la prevalencia de HTP y por tanto mejorar el pronóstico de nuestros pacientes.

8. CONCLUSIONES

1. La hipertensión pulmonar tiene una prevalencia elevada en los pacientes diagnosticados de enfermedad renal crónica.
2. La prevalencia aumenta en la medida en que la función renal disminuye, siendo especialmente elevada en pacientes en hemodiálisis.
3. Los principales factores asociados con mayor prevalencia de hipertensión pulmonar en los pacientes en estadios prediálisis son: la edad, la pérdida de función renal, la presencia de antecedentes cardiovasculares, las concentraciones elevadas de NtProBNP, la presencia de una fístula arteriovenosa y la disfunción ventricular izquierda.
4. Los factores asociados con mayor prevalencia de hipertensión pulmonar en pacientes en hemodiálisis son: la edad, la presencia de antecedentes cardiovasculares, las concentraciones de elevadas de NtProBNP y Troponina T, así como la presencia de disfunción e hipertrofia ventricular izquierda.
5. La sobrecarga de volumen, valorada en estos estudios por la concentración de NtProBNP juega un papel importante en la etiopatogenia de la enfermedad.

6. No encontramos asociación entre hipertensión pulmonar y otros factores propios de la enfermedad renal crónica como la anemia o el hiperparatiroidismo secundario.
7. La presencia de hipertensión pulmonar es un predictor independiente de eventos cardiovasculares y mortalidad en pacientes con enfermedad renal crónica.
8. La ecocardiografía doppler es una técnica útil que permitiría identificar de manera no invasiva y precoz aquellos pacientes con hipertensión pulmonar.
9. Son necesarios más estudios para esclarecer el papel que juegan cada uno de los factores de riesgo identificados y analizar qué impacto tendría la intervención sobre los mismos en la prevalencia de hipertensión pulmonar y, por ende, en el pronóstico de los pacientes.

9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culeton B, Hamm LL, McCullough PA, Kasiske BL, Kelepouris E, Klag MJ, Parfrey P, Pfeffer M, Raij L, Spinosa DJ, Wilson PW, American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease HBPRCC, Epidemiology, Prevention: 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. *Hypertension* 2003;42:1050-1065.
- 2 Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JF: Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation* 2007;116:85-97.
- 3 Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Krishna Kumar R, Landzberg M, Machado RF, Olschewski H, Robbins IM, Souza R: Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:D34-41.
- 4 Bourji KI, Hassoun PM: Right ventricle dysfunction in pulmonary hypertension: mechanisms and modes of detection. *Curr Opin Pulm Med* 2015;21:446-453.
- 5 Dzudie A, Kengne AP, Thienemann F, Sliwa K: Predictors of hospitalisations for heart failure and mortality in patients with pulmonary hypertension associated with left heart disease: a systematic review. *BMJ Open* 2014;4:e004843.
- 6 Sise ME, Courtwright AM, Channick RN: Pulmonary hypertension in patients with chronic and end-stage kidney disease. *Kidney Int* 2013;84:682-692.
- 7 Reque J, Quiroga B, Ruiz C, Villaverde MT, Vega A, Abad S, Panizo N, Lopez-Gomez JM: [Pulmonary hypertension in hemodialysis patients: Prevalence and associated factors]. *Med Clin (Barc)* 2015
- 8 Reque J, Quiroga B, Ruiz C, Villaverde MT, Vega A, Abad S, Panizo N, Lopez-Gomez JM: Pulmonary hypertension is an independent predictor of cardiovascular events and mortality in hemodialysis patients. *Nephrology (Carlton)* 2015
- 9 Navaneethan SD, Wehbe E, Heresi GA, Gaur V, Minai OA, Arrigain S, Nally JV, Jr., Schold JD, Rahman M, Dweik RA: Presence and outcomes of kidney disease in patients with pulmonary hypertension. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:855-863.

- 10 System. USRD: USRDS annual data report: Epidemiology of kidney disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2015 2015
- 11 Otero A, de Francisco A, Gayoso P, Garcia F, Group ES: Prevalence of chronic renal disease in Spain: results of the EPIRCE study. *Nefrologia* 2010;30:78-86.
- 12 *Nefrología Sed: Registro nacional de diálisis y trasplante.* 2015
- 13 Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ: Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:S16-23.
- 14 Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ: Poor long-term survival after acute myocardial infarction among patients on long-term dialysis. *N Engl J Med* 1998;339:799-805.
- 15 Parfrey PS, Foley RN: The clinical epidemiology of cardiac disease in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:1606-1615.
- 16 Andersen KH, Iversen M, Kjaergaard J, Mortensen J, Nielsen-Kudsk JE, Bendstrup E, Videbaek R, Carlsen J: Prevalence, predictors, and survival in pulmonary hypertension related to end-stage chronic obstructive pulmonary disease. *J Heart Lung Transplant* 2012;31:373-380.
- 17 van Wolferen SA, Grunberg K, Vonk Noordegraaf A: Diagnosis and management of pulmonary hypertension over the past 100 years. *Respir Med* 2007;101:389-398.
- 18 McGoon MD, Benza RL, Escribano-Subias P, Jiang X, Miller DP, Peacock AJ, Pepke-Zaba J, Pulido T, Rich S, Rosenkranz S, Suissa S, Humbert M: Pulmonary arterial hypertension: epidemiology and registries. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:D51-59.
- 19 Hyduk A, Croft JB, Ayala C, Zheng K, Zheng ZJ, Mensah GA: Pulmonary hypertension surveillance--United States, 1980-2002. *MMWR Surveill Summ* 2005;54:1-28.
- 20 D'Andrea A, Naeije R, Grunig E, Caso P, D'Alto M, Di Palma E, Nunziata L, Riegler L, Scarafilo R, Cocchia R, Vriza O, Citro R, Calabro R, Russo MG, Bossone E: Echocardiography of the pulmonary circulation and right ventricular function: exploring the physiologic spectrum in 1,480 normal subjects. *Chest* 2014;145:1071-1078.
- 21 Choudhary G, Jankowich M, Wu WC: Prevalence and clinical characteristics associated with pulmonary hypertension in African-Americans. *PLoS One* 2013;8:e84264.
- 22 Strange G, Playford D, Stewart S, Deague JA, Nelson H, Kent A, Gabbay E: Pulmonary hypertension: prevalence and mortality in the Armadale echocardiography cohort. *Heart* 2012;98:1805-1811.

- 23 Moreira EM, Gall H, Leening MJ, Lahousse L, Loth DW, Krijthe BP, Kiefte-de Jong JC, Brusselle GG, Hofman A, Stricker BH, Ghofrani HA, Franco OH, Felix JF: Prevalence of Pulmonary Hypertension in the General Population: The Rotterdam Study. *PLoS One* 2015;10:e0130072.
- 24 Fayngersh V, Drakopanagiotakis F, Dennis McCool F, Klinger JR: Pulmonary hypertension in a stable community-based COPD population. *Lung* 2011;189:377-382.
- 25 Coghlan JG, Denton CP, Grunig E, Bonderman D, Distler O, Khanna D, Muller-Ladner U, Pope JE, Vonk MC, Doelberg M, Chadha-Boreham H, Heinzl H, Rosenberg DM, McLaughlin VV, Seibold JR, group Ds: Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1340-1349.
- 26 Soubrier F, Chung WK, Machado R, Grunig E, Aldred M, Geraci M, Loyd JE, Elliott CG, Trembath RC, Newman JH, Humbert M: Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:D13-21.
- 27 Harrison RE, Flanagan JA, Sankelo M, Abdalla SA, Rowell J, Machado RD, Elliott CG, Robbins IM, Olschewski H, McLaughlin V, Gruenig E, Kermeen F, Halme M, Raisanen-Sokolowski A, Laitinen T, Morrell NW, Trembath RC: Molecular and functional analysis identifies ALK-1 as the predominant cause of pulmonary hypertension related to hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet* 2003;40:865-871.
- 28 Chaouat A, Coulet F, Favre C, Simonneau G, Weitzenblum E, Soubrier F, Humbert M: Endoglin germline mutation in a patient with hereditary haemorrhagic telangiectasia and dexfenfluramine associated pulmonary arterial hypertension. *Thorax* 2004;59:446-448.
- 29 Gunnarsson R, Andreassen AK, Molberg O, Lexberg AS, Time K, Dhainaut AS, Bertelsen LT, Palm O, Irgens K, Becker-Merok A, Nordeide JL, Johnsen V, Pedersen S, Proven A, Garabet LS, Garen T, Aalokken TM, Gilboe IM, Gran JT: Prevalence of pulmonary hypertension in an unselected, mixed connective tissue disease cohort: results of a nationwide, Norwegian cross-sectional multicentre study and review of current literature. *Rheumatology (Oxford)* 2013;52:1208-1213.
- 30 Chung L, Farber HW, Benza R, Miller DP, Parsons L, Hassoun PM, McGoon M, Nicolls MR, Zamanian RT: Unique predictors of mortality in patients with pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis in the REVEAL registry. *Chest* 2014;146:1494-1504.

- 31 Boutet K, Frachon I, Jobic Y, Gut-Gobert C, Leroyer C, Carlhant-Kowalski D, Sitbon O, Simonneau G, Humbert M: Fenfluramine-like cardiovascular side-effects of benfluorex. *Eur Respir J* 2009;33:684-688.
- 32 Savale L, Chaumais MC, Cottin V, Bergot E, Frachon I, Prevot G, Pison C, Dromer C, Poubeau P, Lamblin N, Habib G, Reynaud-Gaubert M, Bourdin A, Sanchez O, Tubert-Bitter P, Jais X, Montani D, Sitbon O, Simonneau G, Humbert M: Pulmonary hypertension associated with benfluorex exposure. *Eur Respir J* 2012;40:1164-1172.
- 33 Frachon I, Etienne Y, Jobic Y, Le Gal G, Humbert M, Leroyer C: Benfluorex and unexplained valvular heart disease: a case-control study. *PLoS One* 2010;5:e10128.
- 34 Le Pavec J, Humbert M, Mouthon L, Hassoun PM: Systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:1285-1293.
- 35 Savale L, Lador F, Jais X, Montani D, Simonneau G, Humbert M, Sitbon O: [HIV-related pulmonary arterial hypertension]. *Rev Mal Respir* 2012;29:491-500.
- 36 Petitpretz P, Brenot F, Azarian R, Parent F, Rain B, Herve P, Simonneau G: Pulmonary hypertension in patients with human immunodeficiency virus infection. Comparison with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1994;89:2722-2727.
- 37 Frost AE, Badesch DB, Barst RJ, Benza RL, Elliott CG, Farber HW, Krichman A, Liou TG, Raskob GE, Wason P, Feldkircher K, Turner M, McGoon MD: The changing picture of patients with pulmonary arterial hypertension in the United States: how REVEAL differs from historic and non-US Contemporary Registries. *Chest* 2011;139:128-137.
- 38 Degano B, Yaici A, Le Pavec J, Savale L, Jais X, Camara B, Humbert M, Simonneau G, Sitbon O: Long-term effects of bosentan in patients with HIV-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2009;33:92-98.
- 39 Colle IO, Moreau R, Godinho E, Belghiti J, Ettori F, Cohen-Solal A, Mal H, Bernuau J, Marty J, Lebrech D, Valla D, Durand F: Diagnosis of portopulmonary hypertension in candidates for liver transplantation: a prospective study. *Hepatology* 2003;37:401-409.
- 40 Hadengue A, Benhayoun MK, Lebrech D, Benhamou JP: Pulmonary hypertension complicating portal hypertension: prevalence and relation to splanchnic hemodynamics. *Gastroenterology* 1991;100:520-528.

- 41 Krowka MJ, Miller DP, Barst RJ, Taichman D, Dweik RA, Badesch DB, McGoon MD: Portopulmonary hypertension: a report from the US-based REVEAL Registry. *Chest* 2012;141:906-915.
- 42 Engelfriet PM, Duffels MG, Moller T, Boersma E, Tijssen JG, Thaulow E, Gatzoulis MA, Mulder BJ: Pulmonary arterial hypertension in adults born with a heart septal defect: the Euro Heart Survey on adult congenital heart disease. *Heart* 2007;93:682-687.
- 43 Lapa M, Dias B, Jardim C, Fernandes CJ, Dourado PM, Figueiredo M, Farias A, Tsutsui J, Terra-Filho M, Humbert M, Souza R: Cardiopulmonary manifestations of hepatosplenic schistosomiasis. *Circulation* 2009;119:1518-1523.
- 44 dos Santos Fernandes CJ, Jardim CV, Hovnanian A, Hoette S, Dias BA, Souza S, Humbert M, Souza R: Survival in schistosomiasis-associated pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:715-720.
- 45 Bunn HF, Nathan DG, Dover GJ, Hebbel RP, Platt OS, Rosse WF, Ware RE: Pulmonary hypertension and nitric oxide depletion in sickle cell disease. *Blood* 2010;116:687-692.
- 46 Miller AC, Gladwin MT: Pulmonary complications of sickle cell disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:1154-1165.
- 47 Fonseca GH, Souza R, Salemi VM, Jardim CV, Gualandro SF: Pulmonary hypertension diagnosed by right heart catheterisation in sickle cell disease. *Eur Respir J* 2012;39:112-118.
- 48 Parent F, Bachir D, Inamo J, Lionnet F, Driss F, Loko G, Habibi A, Bennani S, Savale L, Adnot S, Maitre B, Yaici A, Hajji L, O'Callaghan DS, Clerson P, Girot R, Galacteros F, Simonneau G: A hemodynamic study of pulmonary hypertension in sickle cell disease. *N Engl J Med* 2011;365:44-53.
- 49 Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, Gibbs S, Lebrec D, Speich R, Beghetti M, Rich S, Fishman A: Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:5S-12S.
- 50 Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, Elliott CG, Gaine SP, Gladwin MT, Jing ZC, Krowka MJ, Langleben D, Nakanishi N, Souza R: Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:S43-54.
- 51 Haque AK, Gokhale S, Rampy BA, Adegboyega P, Duarte A, Saldana MJ: Pulmonary hypertension in sickle cell hemoglobinopathy: a clinicopathologic study of 20 cases. *Hum Pathol* 2002;33:1037-1043.

- 52 Graham JK, Mosunjac M, Hanzlick RL, Mosunjac M: Sick cell lung disease and sudden death: a retrospective/prospective study of 21 autopsy cases and literature review. *Am J Forensic Med Pathol* 2007;28:168-172.
- 53 Mancini EA, Culbertson DE, Yang YM, Gardner TM, Powell R, Haynes J, Jr., Shah AK, Mankad VN, Investigators of the Cooperative Study of Sick Cell D: Causes of death in sick cell disease: an autopsy study. *Br J Haematol* 2003;123:359-365.
- 54 Barst RJ, Mubarak KK, Machado RF, Ataga KI, Benza RL, Castro O, Naeije R, Sood N, Swerdlow PS, Hildesheim M, Gladwin MT, group* As: Exercise capacity and haemodynamics in patients with sick cell disease with pulmonary hypertension treated with bosentan: results of the ASSET studies. *Br J Haematol* 2010;149:426-435.
- 55 Guazzi M, Borlaug BA: Pulmonary hypertension due to left heart disease. *Circulation* 2012;126:975-990.
- 56 Ghio S, Gavazzi A, Campana C, Inserra C, Klersy C, Sebastiani R, Arbustini E, Recusani F, Tavazzi L: Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:183-188.
- 57 Robbins IM, Newman JH, Johnson RF, Hemnes AR, Fremont RD, Piana RN, Zhao DX, Byrne DW: Association of the metabolic syndrome with pulmonary venous hypertension. *Chest* 2009;136:31-36.
- 58 Thenappan T, Shah SJ, Gomberg-Maitland M, Collander B, Vallakati A, Shroff P, Rich S: Clinical characteristics of pulmonary hypertension in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2011;4:257-265.
- 59 Bursi F, McNallan SM, Redfield MM, Nkomo VT, Lam CS, Weston SA, Jiang R, Roger VL: Pulmonary pressures and death in heart failure: a community study. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:222-231.
- 60 Lam CS, Borlaug BA, Kane GC, Enders FT, Rodeheffer RJ, Redfield MM: Age-associated increases in pulmonary artery systolic pressure in the general population. *Circulation* 2009;119:2663-2670.
- 61 Galie N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, Beghetti M, Corris P, Gaine S, Gibbs JS, Gomez-Sanchez MA, Jondeau G, Klepetko W, Opitz C, Peacock A, Rubin L, Zellweger M, Simonneau G, Guidelines ESCcFP: 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) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009;30:2493-2537.

62 Harvey RM, Enson Y, Ferrer MI: A reconsideration of the origins of pulmonary hypertension. *Chest* 1971;59:82-94.

63 Naeije R, Vachiery JL, Yerly P, Vanderpool R: The transpulmonary pressure gradient for the diagnosis of pulmonary vascular disease. *Eur Respir J* 2013;41:217-223.

64 Magne J, Lancellotti P, Pierard LA: Exercise pulmonary hypertension in asymptomatic degenerative mitral regurgitation. *Circulation* 2010;122:33-41.

65 Tedford RJ, Hassoun PM, Mathai SC, Girgis RE, Russell SD, Thiemann DR, Cingolani OH, Mudd JO, Borlaug BA, Redfield MM, Lederer DJ, Kass DA: Pulmonary capillary wedge pressure augments right ventricular pulsatile loading. *Circulation* 2012;125:289-297.

66 Moraes DL, Colucci WS, Givertz MM: Secondary pulmonary hypertension in chronic heart failure: the role of the endothelium in pathophysiology and management. *Circulation* 2000;102:1718-1723.

67 Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N, Schott R, Enache I, Ducolone A, Ehrhart M, Kessler R, Weitzenblum E: Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:189-194.

68 Carlsen J, Hasseriis Andersen K, Boesgaard S, Iversen M, Steinbruchel D, Bogelund Andersen C: Pulmonary arterial lesions in explanted lungs after transplantation correlate with severity of pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *J Heart Lung Transplant* 2013;32:347-354.

69 Wrobel JP, Thompson BR, Williams TJ: Mechanisms of pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease: a pathophysiologic review. *J Heart Lung Transplant* 2012;31:557-564.

70 Weitzenblum E, Sautegeau A, Ehrhart M, Mammosser M, Hirth C, Roegel E: Long-term course of pulmonary arterial pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1984;130:993-998.

71 Burrows B, Kettel LJ, Niden AH, Rabinowitz M, Diener CF: Patterns of cardiovascular dysfunction in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med* 1972;286:912-918.

- 72 Oswald-Mammosser M, Weitzenblum E, Quoix E, Moser G, Chaouat A, Charpentier C, Kessler R: Prognostic factors in COPD patients receiving long-term oxygen therapy. Importance of pulmonary artery pressure. *Chest* 1995;107:1193-1198.
- 73 Wells JM, Washko GR, Han MK, Abbas N, Nath H, Marmay AJ, Regan E, Bailey WC, Martinez FJ, Westfall E, Beaty TH, Curran-Everett D, Curtis JL, Hokanson JE, Lynch DA, Make BJ, Crapo JD, Silverman EK, Bowler RP, Dransfield MT, Investigators CO, Investigators ES: Pulmonary arterial enlargement and acute exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2012;367:913-921.
- 74 Hamada K, Nagai S, Tanaka S, Handa T, Shigematsu M, Nagao T, Mishima M, Kitaichi M, Izumi T: Significance of pulmonary arterial pressure and diffusion capacity of the lung as prognosticator in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007;131:650-656.
- 75 Kimura M, Taniguchi H, Kondoh Y, Kimura T, Kataoka K, Nishiyama O, Aso H, Sakamoto K, Hasegawa Y: Pulmonary hypertension as a prognostic indicator at the initial evaluation in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration* 2013;85:456-463.
- 76 Behr J, Ryu JH: Pulmonary hypertension in interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2008;31:1357-1367.
- 77 Minai OA, Santacruz JF, Alster JM, Budev MM, McCarthy K: Impact of pulmonary hemodynamics on 6-min walk test in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2012;106:1613-1621.
- 78 Nathan SD, Shlobin OA, Ahmad S, Koch J, Barnett SD, Ad N, Burton N, Leslie K: Serial development of pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration* 2008;76:288-294.
- 79 Shorr AF, Wainright JL, Cors CS, Lettieri CJ, Nathan SD: Pulmonary hypertension in patients with pulmonary fibrosis awaiting lung transplant. *Eur Respir J* 2007;30:715-721.
- 80 Zisman DA, Ross DJ, Belperio JA, Saggar R, Lynch JP, 3rd, Ardehali A, Karlamangla AS: Prediction of pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2007;101:2153-2159.
- 81 Boutou AK, Pitsiou GG, Trigonis I, Papakosta D, Kontou PK, Chavouzis N, Nakou C, Argyropoulou P, Wasserman K, Stanopoulos I: Exercise capacity in idiopathic pulmonary fibrosis: the effect of pulmonary hypertension. *Respirology* 2011;16:451-458.

- 82 Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD, Ahmad S, Shorr AF: Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2006;129:746-752.
- 83 Cottin V, Le Pavec J, Prevot G, Mal H, Humbert M, Simonneau G, Cordier JF, Germ"O"P: Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. *Eur Respir J* 2010;35:105-111.
- 84 Cottin V, Nunes H, Brillet PY, Delaval P, Devouassoux G, Tillie-Leblond I, Israel-Biet D, Court-Fortune I, Valeyre D, Cordier JF, Groupe d'Etude et de Recherche sur les Maladies Orphelines P: Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J* 2005;26:586-593.
- 85 Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M, Ghofrani A, Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, Zompatori M, Hoeper M: [2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension]. *Kardiol Pol* 2015;73:1127-1206.
- 86 Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, Cushman M, Goldenberg N, Goldhaber SZ, Jenkins JS, Kline JA, Michaels AD, Thistlethwaite P, Vedantham S, White RJ, Zierler BK, American Heart Association Council on Cardiopulmonary CCP, Resuscitation, American Heart Association Council on Peripheral Vascular D, American Heart Association Council on Arteriosclerosis T, Vascular B: Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:1788-1830.
- 87 Mehta S, Helmersen D, Provencher S, Hirani N, Rubens FD, De Perrot M, Blostein M, Boutet K, Chandy G, Dennie C, Granton J, Hernandez P, Hirsch AM, Laframboise K, Levy RD, Lien D, Martel S, Shoemaker G, Swiston J, Weinkauff J, Canadian Thoracic Society Pulmonary Vascular Disease CCPGDC, Canadian Thoracic Society Canadian Respiratory Guidelines C: Diagnostic evaluation and management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a clinical practice guideline. *Can Respir J* 2010;17:301-334.
- 88 Wilkens H, Lang I, Behr J, Berghaus T, Grohe C, Guth S, Hoeper MM, Kramm T, Kruger U, Langer F, Rosenkranz S, Schafers HJ, Schmidt M, Seyfarth HJ, Wahlers T, Worth H, Mayer E:

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): updated Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2011. *Int J Cardiol* 2011;154 Suppl 1:S54-60.

89 Tunariu N, Gibbs SJ, Win Z, Gin-Sing W, Graham A, Gishen P, Al-Nahhas A: Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med* 2007;48:680-684.

90 Freeman LM: Don't bury the V/Q scan: it's as good as multidetector CT angiograms with a lot less radiation exposure. *J Nucl Med* 2008;49:5-8.

91 Bailey CL, Channick RN, Auger WR, Fedullo PF, Kerr KM, Yung GL, Rubin LJ: "High probability" perfusion lung scans in pulmonary venoocclusive disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1974-1978.

92 Hoey ET, Mirsadraee S, Pepke-Zaba J, Jenkins DP, Gopalan D, Screaton NJ: Dual-energy CT angiography for assessment of regional pulmonary perfusion in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: initial experience. *AJR Am J Roentgenol* 2011;196:524-532.

93 Hwang HJ, Seo JB, Lee SM, Kim N, Oh SY, Lee JS, Lee SW, Oh YM: Assessment of Regional Xenon Ventilation, Perfusion, and Ventilation-Perfusion Mismatch Using Dual-Energy Computed Tomography in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients. *Invest Radiol* 2015

94 He J, Fang W, Lv B, He JG, Xiong CM, Liu ZH, He ZX: Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: comparison of ventilation/perfusion scanning and multidetector computed tomography pulmonary angiography with pulmonary angiography. *Nucl Med Commun* 2012;33:459-463.

95 Reichelt A, Hoeper MM, Galanski M, Keberle M: Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: evaluation with 64-detector row CT versus digital subtraction angiography. *Eur J Radiol* 2009;71:49-54.

96 de Jesus Perez VA: Molecular pathogenesis and current pathology of pulmonary hypertension. *Heart Fail Rev* 2015

97 Pietra GG, Capron F, Stewart S, Leone O, Humbert M, Robbins IM, Reid LM, Tuder RM: Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:25S-32S.

- 98 Tudor RM, Archer SL, Dorfmuller P, Erzurum SC, Guignabert C, Michelakis E, Rabinovitch M, Schermuly R, Stenmark KR, Morrell NW: Relevant issues in the pathology and pathobiology of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:D4-12.
- 99 Huertas A, Perros F, Tu L, Cohen-Kaminsky S, Montani D, Dorfmuller P, Guignabert C, Humbert M: Immune dysregulation and endothelial dysfunction in pulmonary arterial hypertension: a complex interplay. *Circulation* 2014;129:1332-1340.
- 100 Rabinovitch M, Guignabert C, Humbert M, Nicolls MR: Inflammation and immunity in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. *Circ Res* 2014;115:165-175.
- 101 Cracowski JL, Chabot F, Labarere J, Faure P, Degano B, Schwebel C, Chaouat A, Reynaud-Gaubert M, Cracowski C, Sitbon O, Yaici A, Simonneau G, Humbert M: Proinflammatory cytokine levels are linked to death in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2014;43:915-917.
- 102 Gerges C, Gerges M, Lang MB, Zhang Y, Jakowitsch J, Probst P, Maurer G, Lang IM: Diastolic pulmonary vascular pressure gradient: a predictor of prognosis in "out-of-proportion" pulmonary hypertension. *Chest* 2013;143:758-766.
- 103 Azarbar S, Dupuis J: Lung capillary injury and repair in left heart disease: a new target for therapy? *Clin Sci (Lond)* 2014;127:65-76.
- 104 Chatterjee NA, Upadhyay GA, Singal G, Parks KA, Dec GW, Singh JP, Lewis GD: Pre-capillary pulmonary hypertension and right ventricular dilation predict clinical outcome in cardiac resynchronization therapy. *JACC Heart Fail* 2014;2:230-237.
- 105 Guazzi M: Alveolar gas diffusion abnormalities in heart failure. *J Card Fail* 2008;14:695-702.
- 106 Seeger W, Adir Y, Barbera JA, Champion H, Coghlan JG, Cottin V, De Marco T, Galie N, Ghio S, Gibbs S, Martinez FJ, Semigran MJ, Simonneau G, Wells AU, Vachiery JL: Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:D109-116.
- 107 Harris P, Segel N, Green I, Housley E: The influence of the airways resistance and alveolar pressure on the pulmonary vascular resistance in chronic bronchitis. *Cardiovasc Res* 1968;2:84-92.
- 108 Biernacki W, Gould GA, Whyte KF, Flenley DC: Pulmonary hemodynamics, gas exchange, and the severity of emphysema as assessed by quantitative CT scan in chronic bronchitis and emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:1509-1515.
- 109 MacNee W: Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease. Part two. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1158-1168.

- 110 Peinado VI, Pizarro S, Barbera JA: Pulmonary vascular involvement in COPD. *Chest* 2008;134:808-814.
- 111 Voelkel NF, Mizuno S, Bogaard HJ: The role of hypoxia in pulmonary vascular diseases: a perspective. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2013;304:L457-465.
- 112 Mercier O, Fadel E: Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: animal models. *Eur Respir J* 2013;41:1200-1206.
- 113 Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galie N, Pruszczyk P, Bengel F, Brady AJ, Ferreira D, Janssens U, Klepetko W, Mayer E, Remy-Jardin M, Bassand JP, Guidelines ESCCoFP: Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2008;29:2276-2315.
- 114 Lang IM, Marsh JJ, Olman MA, Moser KM, Loskutoff DJ, Schleef RR: Expression of type 1 plasminogen activator inhibitor in chronic pulmonary thromboemboli. *Circulation* 1994;89:2715-2721.
- 115 Yi ES, Kim H, Ahn H, Strother J, Morris T, Masliah E, Hansen LA, Park K, Friedman PJ: Distribution of obstructive intimal lesions and their cellular phenotypes in chronic pulmonary hypertension. A morphometric and immunohistochemical study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1577-1586.
- 116 Humbert M, Montani D, Evgenov OV, Simonneau G: Definition and classification of pulmonary hypertension. *Handb Exp Pharmacol* 2013;218:3-29.
- 117 "2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS)." Nazzareno Galie, Marc Humbert, Jean-Luc Vachiery, Simon Gibbs, Irene Lang, Adam Torbicki, Gerald Simonneau, Andrew Peacock, Anton Vonk Noordegraaf, Maurice Beghetti, Ardeschir Ghofrani, Miguel Angel Gomez Sanchez, Georg Hansmann, Walter Klepetko, Patrizio Lancellotti, Marco Matucci, Theresa McDonagh, Luc A. Pierard, Pedro T. Trindade, Maurizio Zompatori and Marius Hoeser. *Eur Respir J* 2015; 46: 903-975. *Eur Respir J* 2015;46:1855-1856.
- 118 Bonderman D, Wexberg P, Heinzl H, Lang IM: Non-invasive algorithms for the diagnosis of pulmonary hypertension. *Thromb Haemost* 2012;108:1037-1041.

- 119 Bossone E, D'Andrea A, D'Alto M, Citro R, Argiento P, Ferrara F, Cittadini A, Rubenfire M, Naeije R: Echocardiography in pulmonary arterial hypertension: from diagnosis to prognosis. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;26:1-14.
- 120 Greiner S, Jud A, Aurich M, Hess A, Hilbel T, Hardt S, Katus HA, Mereles D: Reliability of noninvasive assessment of systolic pulmonary artery pressure by Doppler echocardiography compared to right heart catheterization: analysis in a large patient population. *J Am Heart Assoc* 2014;3
- 121 Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D: A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999;130:461-470.
- 122 James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, Lackland DT, LeFevre ML, MacKenzie TD, Ogedegbe O, Smith SC, Jr., Svetkey LP, Taler SJ, Townsend RR, Wright JT, Jr., Narva AS, Ortiz E: 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014;311:507-520.
- 123 Yock PG, Popp RL: Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation* 1984;70:657-662.
- 124 Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, Solomon SD, Louie EK, Schiller NB: Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:685-713; quiz 786-688.
- 125 Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE, Jr., Chavey WE, 2nd, Fesmire FM, Hochman JS, Levin TN, Lincoff AM, Peterson ED, Theroux P, Wenger NK, Wright RS, Jneid H, Ettinger SM, Ganiats TG, Philippides GJ, Jacobs AK, Halperin JL, Albert NM, Creager MA, DeMets D, Guyton RA, Kushner FG, Ohman EM, Stevenson W, Yancy CW: 2012 ACCF/AHA focused update incorporated into the ACCF/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:e179-347.

- 126 Pecoits-Filho R, Bucharles S, Barberato SH: Diastolic heart failure in dialysis patients: mechanisms, diagnostic approach, and treatment. *Semin Dial* 2012;25:35-41.
- 127 Devereux RB, Savage DD, Drayer JJ, Laragh JH: Left ventricular hypertrophy and function in high, normal, and low-renin forms of essential hypertension. *Hypertension* 1982;4:524-531.
- 128 Bolignano D, Lennartz S, Leonardis D, D'Arrigo G, Tripepi R, Emrich IE, Mallamaci F, Fliser D, Heine G, Zoccali C: High estimated pulmonary artery systolic pressure predicts adverse cardiovascular outcomes in stage 2-4 chronic kidney disease. *Kidney Int* 2015;88:130-136.
- 129 Haddad F, Fuh E, Peterson T, Skhiri M, Kudelko KT, De Jesus Perez V, Winkelmayr WC, Doyle RL, Chertow GM, Zamanian RT: Incidence, correlates, and consequences of acute kidney injury in patients with pulmonary arterial hypertension hospitalized with acute right-side heart failure. *J Card Fail* 2011;17:533-539.
- 130 Andersen GN, Vasko J: Scleroderma renal crisis and concurrent isolated pulmonary hypertension in mixed connective tissue disease and overlap syndrome: report of two cases. *Clin Rheumatol* 2002;21:164-169.
- 131 Yamaguchi T, Ohshima S, Tanaka T, Tsukada S, Matsushita M, Kohmo S, Kanzaki T, Saeki Y: Renal crisis due to intimal hyperplasia in a patient with mixed connective tissue disease (MCTD) accompanied by pulmonary hypertension. *Intern Med* 2001;40:1250-1253.
- 132 Gaddam S, Gunukula SK, Lohr JW, Arora P: Prevalence of chronic kidney disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med* 2016;16:158.
- 133 Pabst S, Hammerstingl C, Hundt F, Gerhardt T, Grohe C, Nickenig G, Woitas R, Skowasch D: Pulmonary hypertension in patients with chronic kidney disease on dialysis and without dialysis: results of the PEPPER-study. *PLoS One* 2012;7:e35310.
- 134 Evans AM, Hardie DG, Peers C, Mahmoud A: Hypoxic pulmonary vasoconstriction: mechanisms of oxygen-sensing. *Curr Opin Anaesthesiol* 2011;24:13-20.
- 135 Sakao S, Tatsumi K, Voelkel NF: Reversible or irreversible remodeling in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2010;43:629-634.
- 136 Abassi Z, Nakhoul F, Khankin E, Reisner SA, Yigla M: Pulmonary hypertension in chronic dialysis patients with arteriovenous fistula: pathogenesis and therapeutic prospective. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006;15:353-360.

- 137 Fabbian F, Cantelli S, Molino C, Pala M, Longhini C, Portaluppi F: Pulmonary hypertension in dialysis patients: a cross-sectional italian study. *Int J Nephrol* 2011;2011:283475.
- 138 Havlucu Y, Kursat S, Ekmekci C, Celik P, Serter S, Bayturan O, Dinc G: Pulmonary hypertension in patients with chronic renal failure. *Respiration* 2007;74:503-510.
- 139 Abdelwhab S, Elshinnawy S: Pulmonary hypertension in chronic renal failure patients. *Am J Nephrol* 2008;28:990-997.
- 140 Yigla M, Keidar Z, Safadi I, Tov N, Reisner SA, Nakhoul F: Pulmonary calcification in hemodialysis patients: correlation with pulmonary artery pressure values. *Kidney Int* 2004;66:806-810.
- 141 Yigla M, Nakhoul F, Sabag A, Tov N, Gorevich B, Abassi Z, Reisner SA: Pulmonary hypertension in patients with end-stage renal disease. *Chest* 2003;123:1577-1582.
- 142 Clarkson MR, Giblin L, Brown A, Little D, Donohoe J: Reversal of pulmonary hypertension after ligation of a brachiocephalic arteriovenous fistula. *Am J Kidney Dis* 2002;40:E8.
- 143 Sakaguchi Y, Shoji T, Kawabata H, Niihata K, Suzuki A, Kaneko T, Okada N, Isaka Y, Rakugi H, Tsubakihara Y: High prevalence of obstructive sleep apnea and its association with renal function among nondialysis chronic kidney disease patients in Japan: a cross-sectional study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:995-1000.
- 144 Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G: Nocturnal hypoxemia predicts incident cardiovascular complications in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:729-733.
- 145 Ressler J, Urbanova D, Widimsky J, Ostadal B, Pelouch V, Prochazka J: Reversibility of pulmonary hypertension and right ventricular hypertrophy induced by intermittent high altitude hypoxia in rats. *Respiration* 1974;31:38-46.
- 146 Ward JP, McMurtry IF: Mechanisms of hypoxic pulmonary vasoconstriction and their roles in pulmonary hypertension: new findings for an old problem. *Curr Opin Pharmacol* 2009;9:287-296.
- 147 Sica AL, Greenberg HE, Ruggiero DA, Scharf SM: Chronic-intermittent hypoxia: a model of sympathetic activation in the rat. *Respir Physiol* 2000;121:173-184.
- 148 Barcelo A, de la Pena M, Ayllon O, Vega-Agapito MV, Pierola J, Perez G, Gonzalez C, Alonso A, Agusti AG: Increased plasma levels of asymmetric dimethylarginine and soluble CD40 ligand in patients with sleep apnea. *Respiration* 2009;77:85-90.

- 149 Grassi G, Seravalle G, Ghiadoni L, Tripepi G, Bruno RM, Mancina G, Zoccali C: Sympathetic nerve traffic and asymmetric dimethylarginine in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:2620-2627.
- 150 Mallamaci F, Tripepi G, Maas R, Malatino L, Boger R, Zoccali C: Analysis of the relationship between norepinephrine and asymmetric dimethyl arginine levels among patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:435-441.
- 151 Amin M, Fawzy A, Hamid MA, Elhendy A: Pulmonary hypertension in patients with chronic renal failure: role of parathyroid hormone and pulmonary artery calcifications. *Chest* 2003;124:2093-2097.
- 152 Agarwal R: Prevalence, determinants and prognosis of pulmonary hypertension among hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:3908-3914.
- 153 Ramasubbu K, Deswal A, Herdejürgen C, Aguilar D, Frost AE: A prospective echocardiographic evaluation of pulmonary hypertension in chronic hemodialysis patients in the United States: prevalence and clinical significance. *Int J Gen Med* 2010;3:279-286.
- 154 Hammerstingl C, Schueler R, Bors L, Momcilovic D, Pabst S, Nickenig G, Skowasch D: Diagnostic value of echocardiography in the diagnosis of pulmonary hypertension. *PLoS One* 2012;7:e38519.
- 155 Thambyrajah J, Landray MJ, McGlynn FJ, Jones HJ, Wheeler DC, Townend JN: Abnormalities of endothelial function in patients with predialysis renal failure. *Heart* 2000;83:205-209.
- 156 van Guldener C, Lambert J, Janssen MJ, Donker AJ, Stehouwer CD: Endothelium-dependent vasodilatation and distensibility of large arteries in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12 Suppl 2:14-18.
- 157 Brooks DP: Role of endothelin in renal function and dysfunction. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1996;23:345-348.
- 158 Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S: Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet* 1992;339:572-575.
- 159 Parikh RV, Scherzer R, Nitta EM, Leone A, Hur S, Mistry V, Macgregor JS, Martin JN, Deeks SG, Ganz P, Hsue PY: Increased levels of asymmetric dimethylarginine are associated with pulmonary arterial hypertension in HIV infection. *AIDS* 2014;28:511-519.

- 160 Chester AH, Yacoub MH: The role of endothelin-1 in pulmonary arterial hypertension. *Glob Cardiol Sci Pract* 2014;2014:62-78.
- 161 Jarava C, Marti V, Gurpegui ML, Merello JI, Rdez-Quesada B, Palma A: Pulmonary calcification in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1993;8:673-674.
- 162 Akmal M, Barndt RR, Ansari AN, Mohler JG, Massry SG: Excess PTH in CRF induces pulmonary calcification, pulmonary hypertension and right ventricular hypertrophy. *Kidney Int* 1995;47:158-163.
- 163 Grebenyuk LA, Marcus RJ, Nahum E, Spero J, Srinivasa NS, McGill RL: Pulmonary embolism following successful thrombectomy of an arteriovenous dialysis fistula. *J Vasc Access* 2009;10:59-61.
- 164 Calderon K, Jhaveri KD, Mossey R: Pulmonary embolism following thrombolysis of dialysis access: is anticoagulation really necessary? *Semin Dial* 2010;23:522-525.
- 165 Etemadi J, Zolfaghari H, Firoozi R, Ardalan MR, Toufan M, Shoja MM, Ghabili K: Unexplained pulmonary hypertension in peritoneal dialysis and hemodialysis patients. *Rev Port Pneumol* 2012;18:10-14.
- 166 Unal A, Sipahioglu M, Oguz F, Kaya M, Kucuk H, Tokgoz B, Buyukoglan H, Oymak O, Utas C: Pulmonary hypertension in peritoneal dialysis patients: prevalence and risk factors. *Perit Dial Int* 2009;29:191-198.
- 167 Seiler S, Rogacev KS, Roth HJ, Shafein P, Emrich I, Neuhaus S, Floege J, Fliser D, Heine GH: Associations of FGF-23 and sKlotho with cardiovascular outcomes among patients with CKD stages 2-4. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:1049-1058.
- 168 Zoccali C, Leonardis D, Enia G, Postorino M, Mallamaci F, group Msw: The MAURO study: multiple intervention and audit in renal diseases to optimize care. *J Nephrol* 2008;21:20-22.
- 169 Issa N, Krowka MJ, Griffin MD, Hickson LJ, Stegall MD, Cosio FG: Pulmonary hypertension is associated with reduced patient survival after kidney transplantation. *Transplantation* 2008;86:1384-1388.
- 170 Romaldini H, Rodriguez-Roisin R, Lopez FA, Ziegler TW, Bencowitz HZ, Wagner PD: The mechanisms of arterial hypoxemia during hemodialysis. *Am Rev Respir Dis* 1984;129:780-784.

**ANEXO 1. ARTÍCULOS
PUBLICADOS EN RELACIÓN CON
LA TESIS**

Original Report: Patient-Oriented, Translational Research

Nephrology American Journal of

Am J Nephrol 2017;45:107–114
DOI: 10.1159/000453047

Received: August 31, 2016
Accepted: October 13, 2016
Published online: December 10, 2016

Pulmonary Hypertension Is Associated with Mortality and Cardiovascular Events in Chronic Kidney Disease Patients

Javier Reque^a Ana Garcia-Prieto^a Tania Linares^a Almudena Vega^a
Soraya Abad^a Nayara Panizo^a Borja Quiroga^a Eladio J. Collado Boira^b
Juan Manuel López-Gómez^a

^aDepartment of Nephrology, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, and ^bFaculty of Health Sciences, University Jaime I, Castellon, Spain

Key Words

Pulmonary hypertension · Haemodialysis · Fluid overload · Cardiovascular risk · Outcomes

Abstract

Background: We evaluated the prevalence, determinants and prognosis value of pulmonary hypertension (PH) in non-dialysis chronic kidney disease (CKD) patients. **Methods:** This is a prospective study with stages 3–5 non-dialysis-dependent CKD patients. PH was estimated by Doppler echocardiography and defined as a pulmonary artery systolic pressure above 35 mm Hg. **Results:** Three hundred fifty-three patients were recruited, of whom 94 (26.6%) had PH. Prevalence of PH increased with the decline of renal function: 21.6, 24.1, and 31.7% in stages 3, 4, and 5, respectively. Independent predictors of PH were age, estimated glomerular filtration rate (eGFR), history of cardiovascular (CV) events, the presence of an arteriovenous fistulae (AVF), and left ventricular (systolic and diastolic) dysfunction. Over a median follow-up of 22 months, 71 patients died (20%). After multivariate adjustment for age, gender, previous CV disease, diastolic and systolic dysfunction, PH remained as an independent predictor of all-cause mortality (hazards ratio [HR] 1.84, 95% CI 1.06–3.18, $p = 0.02$). One hundred patients (28%) had a new onset CV event. After adjustment for age, gender, previous

CV disease, systolic and diastolic dysfunction, PH maintains its independent association with CV events (HR 2.77, 95% CI 2.00–3.25, $p < 0.001$). **Conclusions:** PH prevalence rises as kidney function declines. Main determinants of PH are age, eGFR, previous CV disease, the presence of an AVF and left ventricular systolic or diastolic dysfunction. PH is an independent predictor of all-cause mortality and CV events.

© 2016 S. Karger AG, Basel

Introduction

In recent years, pulmonary hypertension (PH) in chronic kidney disease (CKD) patients is gaining interest because of its apparent high prevalence and its significant role in the outcome, principally in patients undergoing hemodialysis (HD) [1–3]. This condition usually remains asymptomatic and sometimes is misdiagnosed over a period of time until right ventricular dysfunction begins to manifest by worsening fatigue, dyspnea and syncope [4]. Recent studies suggest a higher prevalence of this entity in stage 5 non-dialysis dependent CKD patients [5, 6], HD patients [2, 7, 8] and peritoneal dialysis patients [9, 10] compared to healthy individuals. A recently published paper has included stages 1–4 CKD patients and evaluated the outcomes [11].

KARGER

© 2016 S. Karger AG, Basel

E-Mail karger@karger.com
www.karger.com/ajn

Javier Reque
Department of Nephrology
Hospital General Universitario Gregorio Marañón, C/Doctor Esquerdo
46, ES-28007 Madrid (Spain)
E-Mail javier.reque@hotmail.com

Downloaded by:
81.38.135.10 - 5/20/2017 14:15 AM

The gold standard for the diagnostic of PH is right heart catheterization (RHC) [4, 12]. Based on this procedure, PH is defined as a mean pulmonary arterial pressure above 25 mm Hg at rest [12]. RHC is an invasive, costly, risky and poorly accessible test, so transthoracic echocardiography is recommended for PH screening [13]. A good correlation has been found between both techniques [14, 15]. Although it is possible to estimate the mean pulmonary arterial pressure by 2D Doppler echocardiography, most studies often report the pulmonary artery systolic pressure (PASP) because of its accuracy [16, 17].

The aims of this study are to analyze the prevalence of PH in CKD patients and to elucidate the risk factors associated with PH and its prognosis value on mortality and cardiovascular (CV) events.

Methods

Patients

We conducted a prospective study, including stages 3–5 non-dialysis-dependent CKD patients from a single center in Madrid. CKD was defined and evaluated according to the Kidney Disease Outcomes Quality Initiative guidelines and using the Modification of Diet in Renal Disease equation [18]. Inclusion criteria were age ≥ 18 years, CKD stages 3–5 non-dialysis dependent, outpatient follow-up for at least 3 months, clinical stability (defined as no need for hospitalization or emergency care within 3 months prior to the inclusion). Exclusion criteria were clinical instability, inability to understand the study or rejection to personal data record and processing, poor echocardiography quality or PASP not correctly reported. All procedures were performed according to the Helsinki Declaration and its revisions. All patients gave consent for participation in the study and data processing. Demographic and clinical data on parameters such as age, gender, etiology of CKD (identified by clinical features and confirmed primarily by biopsy), diabetes mellitus, hypertension (as defined by the Eight Report of the Joint National Committee [19]), history of previous CV disease including congestive heart failure (CHF), myocardial infarction, peripheral vascular disease, and stroke were collected.

Laboratory Tests

Laboratory parameters were routine tests, inflammation and nutrition parameters including albumin, high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), and cardiac biomarkers including amino terminal fragment of brain natriuretic peptide (NT-pro-BNP), high sensitivity T troponin (hs-TnT) and MB isoenzyme of creatine phosphokinase. All measurements were performed according to standard methods.

Echocardiographic Measurements

We performed a two-dimensional, M-mode and Doppler echocardiogram in the outpatient setting. The estimation of PASP by echocardiography is based on the modified Bernoulli equation as follows [20]: $PASP = 4 \times (TRV)^2 + RAP$. Where TRV is the maximum tricuspid regurgitation jet speed and RAP is the right atrium

pressure, which is estimated by inferior vena cava diameter according to the recommendations of the American Society of Echocardiography [21]. The upper normal limit is usually set between 30 and 35 mm Hg on the basis of a large population study [22]. PH was defined as a PASP value above 35 mm Hg. We considered severe PH when PASP was above 55 mm Hg. Systolic dysfunction was defined as left ventricular ejection fraction below 45% and diastolic dysfunction according to the echocardiographic parameters of the American Heart Association guidelines [23, 24]. We defined left ventricular hypertrophy as a left ventricular mass index above 130 g/m² (males) and 105 g/m² (women). The left ventricular mass was estimated using the Devereux formula [25].

Follow-Up and Outcomes Definitions

During a median follow-up period of 22 (3–49) months, new onset CV events were recorded. These events included ischemic or hemorrhagic cerebrovascular accident, myocardial infarction (diagnosed by cardiac marker elevation and electrocardiography), CHF and peripheral vascular events. We also recorded all-cause mortality during the follow-up period.

Statistical Analyses

All variables were analyzed using a Kolmogorov–Smirnov test to classify them as normally or non-normally distributed. Values were given as mean (SD) or median (interquartile range). Categorical data were compared using a chi-square test, while continuous variables were compared using a Student's *t* test or a Mann–Whitney U test. The mean PASP and PH prevalence between CKD stages was compared by using an analysis of variance. Univariate analysis was performed using logistic regression to assess factors associated with PH. The prognosis value of PH for predicting the study outcomes was assessed by the Kaplan–Meier analysis (survival curves were compared using a log-rank test) and Cox regression. In multivariate Cox models, we included all variables that showed significant association to the study outcomes at univariate Cox analyses. The models also included those considered confounders factors. All statistical analyses were performed with the SPSS 20.0® statistical package (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA). Differences were considered statistically significant when *p* value was < 0.05 .

Results

PH and Baseline Data

The initial screening included 531 patients, of which 159 were excluded because PASP not correctly reported and also because of the absence of tricuspid regurgitation or poor acoustic window. The final study analysis was performed in 353 patients. The characteristics of this population are described in Table 1. Thirty-seven (10.5%) were in CKD stage 3, 187 (53%) in stage 4 and 129 (36.5%) in stage 5 non-dialysis dependent. The prevalence of PH was 26.6% (94 patients) and 6.5% of the population presented severe PH (PASP > 55 mm Hg). The mean PASP in the whole group was 28 ± 12.4 mm Hg, while in the PH group it was 46 ± 10.8 mm Hg. The prevalence of PH in-

Table 1. Clinical characteristics of the study population. Patients divided based on the presence of PH

	All	PH (present)	PH (absent)	<i>p</i> value
Patients	353 (100)	94 (26.6)	259 (73.4)	
Gender, male	193 (54.7)	49 (52.1)	144 (55.5)	0.6
Age, years	67±13	72±11	64±14	<0.001
Body mass index, kg/m ²	27.2±4.2	27.1±4.6	27.4±4.2	0.3
Hypertension	230 (65.1)	67 (71.2)	163 (63)	0.09
Diabetes mellitus	154 (43.6)	44 (46.8)	110 (42.5)	0.08
Chronic obstructive pulmonary disease	19 (5.4)	7 (6.6)	12 (4.6)	0.06
Obstructive sleep apnea	12 (3.4)	4 (4.2)	8 (3.1)	0.07
Etiology of ESKD				
Diabetes mellitus	82 (23.2)	22 (24.4)	60 (23.1)	0.3
Hypertension	90 (25.5)	23 (24.5)	67 (25.8)	0.4
Glomerulonephritis	76 (21.5)	19 (20.2)	57 (22)	0.3
Interstitial	40 (11.3)	10 (10.6)	30 (11.6)	0.3
APKD	25 (7.1)	6 (6.3)	19 (7.3)	0.4
Other	43 (12.2)	10 (10.6)	33 (12.7)	0.1
Estimated GFR, mL/min/1.73 m ²	18.9±8.1	15.1±9.1	21.3±8.8	0.04
Systolic blood pressure, mm Hg	141±19	140±18	142±18	0.4
Diastolic blood pressure, mm Hg	82±16	80±15	83±17	0.4
History of smoking				
Current	65 (18.4)	18 (19.1)	47 (18.1)	0.2
Past	87 (24.6)	27 (28.7)	60 (23.1)	0.09
Previous CV disease	95 (26.9)	33 (35.1)	62 (23.9)	0.001
Albumin, g/dL	4.3±0.2	4.1±0.3	4.4±0.2	0.7
C-reactive protein, mg/dL	0.7 (0.24–0.98)	1.2 (0.6–2.1)	0.6 (0.24–1.1)	0.04
NT-Pro-BNP, ng/L	45 (28–200)	209 (98–457)	33 (28–38)	<0.001
Hs-TnT, ng/L	50 (10–128)	64 (12–152)	40 (10–98)	0.001
Calcium, mg/dL	9.4±0.6	9.5±0.6	9.4±0.6	0.4
Phosphorus, mg/dL	4.6±0.9	5.5±0.8	4.4±0.7	0.04
Parathyroid hormone, mg/dL	120 (85–150)	156 (82–325)	98 (72–125)	0.001
Hemoglobin, g/dL	12.8±0.4	13.1±0.5	12.5±0.3	0.06
Arteriovenous fistulae	8 (2.2)	4 (4.2)	4 (1.5)	0.04
Systolic dysfunction	74 (21)	30 (32)	44 (16.9)	<0.001
Diastolic dysfunction	69 (19.5)	28 (29.7)	41 (15.8)	0.01
Left ventricular hypertrophy	92 (26)	27 (28.7)	65 (25.1)	0.07
Medications				
Anti-hypertensive	210 (59.4)	57 (60.6)	153 (59)	0.3
Antiaggregant	97 (27.4)	28 (29.7)	69 (26.6)	0.06
Epoetin	36 (13.5)	14 (14.8)	32 (12.3)	0.09

Data are given as mean ± SD, median (interquartile range) or numbers and percent frequency as appropriate. Bold values in this table represent those that reached statistical significance.

ESKD, end-stage kidney disease; GFR, glomerular filtration rate; CV, cardiovascular; PH, pulmonary hypertension.

creases with the severity of CKD as seen in Table 2. Data analysis according to the presence or absence of PH showed that patients with PH were significantly older, with worse kidney function, higher hs-CRP, NtProBNP, hs-TnT and PTH levels. They were more frequently affected by previous CV disease. Systolic and diastolic dysfunctions were more frequent among patients with PH. All these differences are detailed in Table 1. Independent predictors of PH were age, estimated glomerular filtra-

tion rate (eGFR), history of CV events, presence of an arteriovenous fistulae (AVF), systolic and diastolic dysfunction as shown in Table 3.

PH and Risk of Death

During a median follow-up period of 22 (3–49) months, 71 patients died (20%), 27 in the non-PH group (16.9%) and 44 in the PH group (28.7%; *p* < 0.001). The main causes of death were CV (44.1%), followed by in-

Table 2. PH at different CKD stages

	All	Stage 3	Stage 4	Stage 5	<i>p</i> value
Patients	353 (100)	37 (10.5)	187 (53)	129 (36.5)	
PH prevalence	94 (26.6)	8 (21.6)	45 (24.1)	41 (31.7)	0.01
Mild PH: 35–55 mm Hg	71 (20.1)	7 (18.9)	33 (17.6)	31 (24)	0.01
Severe PH: >55 mm Hg	23 (6.5)	1 (2.7)	12 (6.5)	10 (7.7)	0.01
PASP, mm Hg	28±12	27±11	28±12	29±13	0.4
Mean eGFR, mL/min/1.73 m ²	18.9±8.1	43±6	23±3	9±2	0.01

Data are expressed as mean ± SD, or percent frequency as appropriate.
eGFR, estimated glomerular filtration rate; PH, pulmonary hypertension; PASP, pulmonary artery systolic pressure.

Table 3. Logistic regression analyses for variables associated with PH

	Unadjusted		Adjusted ^a	
	HR (95% CI)	<i>p</i> value	HR (95% CI)	<i>p</i> value
Age (1 year)	1.03 (1.01–1.04)	<0.001	1.05 (1.01–1.08)	0.03
Estimated GFR (1 mL/min/m ²)	1.02 (1.01–1.04)	0.04	1.04 (1.02–1.08)	0.04
Previous CV disease	4.26 (1.06–11.24)	0.01	2.39 (1.94–2.39)	0.01
C-reactive protein (1 µg/dL)	1.09 (1.05–1.88)	0.04	1.01 (0.89–1.23)	0.06
Parathyroid hormone (1 mg/dL)	1.07 (1.05–2.01)	0.01	1.01 (0.79–1.86)	0.08
Arteriovenous fistulae	2.45 (1.86–3.12)	0.04	2.01 (1.51–2.10)	0.02
Systolic dysfunction	3.14 (2.85–3.55)	<0.001	3.07 (1.75–3.56)	0.01
Diastolic dysfunction	2.96 (2.69–3.51)	0.01	2.28 (1.29–2.81)	0.02

^a Multivariate model included all variables that were associated with PH at univariate analyses.
GFR, glomerular filtration rate; CV, cardiovascular.

fections (26.1%) and malignancy (20%). The relative risk of mortality was higher in patients with PH (hazards ratio [HR] 3.14, 95% CI 1.53–4.95, $p \leq 0.001$). In a Kaplan–Meier survival analysis, the risk of all-cause mortality is higher in patients with PH (Fig. 1). In the multivariate Cox model, PH remained as an independent predictor. Apart from PH, the independent variables increasing the risk of mortality were age, previous CV disease, systolic and diastolic dysfunction, as shown in Table 4.

CV Events

During the follow-up, it was found that there was new onset of CV events in 100 patients (28%) – 45 (47.8%) events in the PH group and 55 (21.2%) in the non-PH group ($p < 0.001$). The most common CV event was heart failure (24.8%) followed by stroke (20.2%) and cardiac arrest (12.4%). The Kaplan–Meier estimation of CV events, shown in Figure 2, demonstrate a higher risk of CV events among patients with PH. Again, the independently pre-

dictive value of PH for CV events was confirmed by the multivariate Cox model (HR 2.52, 95% CI 1.96–2.56, $p = 0.01$) as shown in Table 4.

Discussion

Our study supported the results of previous investigators who found that the prevalence among CKD patients was high. Moreover, we confirm that this prevalence rises as the kidney function declines. The main predictors of PH in CKD patients stages 3–5 are, age, eGFR, history of CV events, the presence of AVF, systolic and diastolic dysfunction. We also found a worse prognosis of this population group when diagnosed with PH, this entity being an independent predictor of mortality and CV events.

Two large population-based studies had analyzed the prevalence of PH in general population and found that it was between 5 and 9.1% [22, 26]. Our study showed a prev-

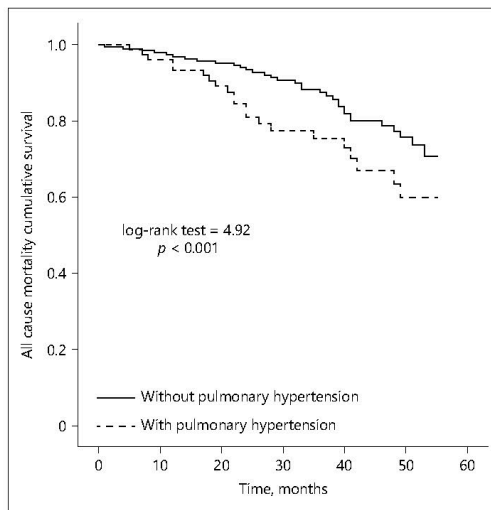


Fig. 1. Kaplan-Meier cumulative survival curve for all-cause mortality.

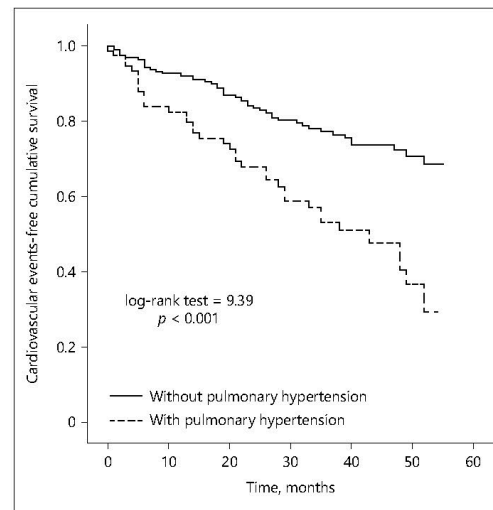


Fig. 2. Kaplan-Meier cumulative survival curve for CV events.

Table 4. Crude and adjusted Cox regression analyses for all-cause mortality and CV events

	Unadjusted		Adjusted ^a	
	HR (95% CI)	p value	HR (95% CI)	p value
<i>CV events</i>				
Age, years	1.04 (1.01–1.06)	0.01	1.03 (1.01–1.04)	0.04
Previous CV disease	4.96 (4.03–13.08)	<0.001	4.05 (2.17–7.13)	<0.001
Diabetes mellitus	1.98 (1.25–2.76)	0.01	1.23 (1.12–1.65)	0.04
PH	3.02 (1.66–5.50)	<0.001	2.52 (1.95–5.56)	0.01
Diastolic dysfunction	4.41 (2.37–7.25)	<0.001	1.82 (1.21–2.95)	0.02
Systolic dysfunction	2.25 (1.26–4.00)	0.04	1.08 (0.98–2.92)	0.06
<i>All cause mortality</i>				
Age, years	1.02 (1.00–1.04)	0.03	1.16 (1.03–1.14)	0.03
Previous CV disease	2.09 (1.38–3.09)	<0.001	1.52 (1.05–2.53)	0.02
C-reactive protein	1.23 (1.09–1.35)	<0.001	1.09 (0.98–1.10)	0.06
PH	3.14 (1.53–4.95)	<0.001	1.74 (1.16–3.08)	0.02
Diastolic dysfunction	3.25 (2.13–5.89)	<0.001	1.71 (1.09–1.94)	0.02
Systolic dysfunction	2.15 (1.25–2.60)	0.01	1.22 (1.12–1.29)	0.03

^a Multivariate model included all variables that were associated with study outcomes at univariate analyses.

alence of 26.6% in patients with CKD stages 3–5 non dialysis dependent. Similar findings were reported by a recent study that included 468 CKD patients where the prevalence was 23% [11]. This increased prevalence could be explained by multiple factors. The main determinants of pul-

monary arterial pressure are cardiac output, pulmonary vascular resistance and pulmonary capillary wedge pressure [27]; all these factors can be altered at a variable extent in CKD patients. Thus, an increase in cardiac output due to hyperdynamic circulation secondary to AVF, anemia

[28] and volume overload affects some of the CKD patients [29]. Our study shows a significantly higher prevalence of AVF in PH patients as well as a higher concentration of Nt-Pro-BNP this fact could reflect a high prevalence of left ventricular dysfunction in this population but also, could be a volume status marker. However we did not found any difference in the hemoglobin levels or epoetin usage between both groups of patients.

Pulmonary vascular resistance can be affected by 3 factors: first, endothelial dysfunction and production of vasoactive molecules from the endothelium in uremic milieu [30, 31]. Among other molecules, asymmetric dimethylarginine (ADMA) and endothelin-1, are found in high concentrations in CKD patients [32, 33]; ADMA is an endogenous inhibitor of vasodilator effect of nitric oxide while endothelin-1 is a potent vasoconstrictor. Both molecules may play an important role increasing systemic and pulmonary vascular resistance. In this study, we have not measured these laboratory parameters. Second, vascular calcification in CKD is not always restricted to systemic circulation; it can also affect the pulmonary tree [34]. Animal studies suggest that prolonged exposure to PTH effects induces pulmonary vascular calcification, which is manifested by decreased diffusing capacity and vascular compliance, alterations that can reverse after parathyroidectomy [35]. However, in our study, we did not find differences in calcium, phosphorus or PTH concentration between both groups. Similar findings were reported by Amin et al. [36] in 15 HD patients, in which they also analyzed the degree of pulmonary vascular calcification by technetium⁹⁹ diphosphate-marked scintigraphy; they however did not find significant differences between patients with and without PH.

Finally, pulmonary capillary wedge pressure is mainly determined by the filling pressure in the left heart chambers, which is influenced by systolic and diastolic dysfunction, both conditions being highly prevalent among CKD patients [37]. In our study, we found a higher prevalence of systolic and diastolic dysfunction among PH patients, highlighting the main role that this entity may have in the development of PH.

Recent studies have shown that end-stage renal disease patients with PH have worse prognosis than patients without PH [2, 3, 6, 38, 39]. Our study in non-dialysis-dependent CKD patients confirms that the presence of PH is an independent predictor of CV events and mortality, besides being a direct consequence of other diseases that are also predictors of mortality (systolic dysfunction, diastolic dysfunction, etc.). After the statistical adjustment for these variables, PH maintains its predictive val-

ue of mortality and morbidity; therefore, it appears that PH itself, regardless of etiology, plays an important role in the prognosis of CKD patients. In addition to the mechanical effect of chronic increased pressure in the pulmonary vascular tree on right ventricular function, there is evidence that diffusion of carbon dioxide is significantly lower in HD patients, probably as a result of some degree of subclinical pulmonary edema. Indeed, ultrafiltration can improve the ventilation/perfusion ratio [40].

Our study has some limitations. First, we have only estimated the PASP by echocardiography, instead of measuring it directly by RHC. Because of its invasive nature, as far as we know to date, only one study has been reported in which the PASP was measured using RHC [5]. Most of studies use the estimate PASP by transthoracic echocardiography because of its noninvasive nature and the good correlation with RHC [14, 15]. Second, no other information about volume status or body composition analysis by bioimpedance was collected.

We conclude that PH is a common finding in CKD, and its prevalence becomes higher as renal disease progresses. The main predictors of PH are, age, loss of renal function, history of CV events, the presence of an AVF and left ventricular dysfunction. PH is also a valuable predictor of mortality and CV events. Doppler echocardiography is a useful tool to identify patients at risk. Further studies are needed to assess whether the early intervention on risk factors (e.g. fluid overload) could improve patients' outcomes.

Acknowledgements

This research was partially supported by a grant of the College of Physicians of Castellón, Spain.

Disclosure Statement

The authors declare that they have no conflict of interest.

References

- 1 Bolognani D, Rastelli S, Agarwal R, Fliser D, Masy Z, Ortiz A, Wiecek A, Martinez-Castelao A, Covic A, Goldsmith D, Suleymanlar G, Lindholm B, Parati G, Sicari R, Gargani L, Mallamaci F, London G, Zoccali C: Pulmonary hypertension in CKD. *Am J Kidney Dis* 2013;61:612–622.
- 2 Agarwal R: Prevalence, determinants and prognosis of pulmonary hypertension among hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:3908–3914.

- 3 Reque J, Quiroga B, Ruiz C, Villaverde MT, Vega A, Abad S, Panizo N, Lopez-Gomez JM: Pulmonary hypertension is an independent predictor of cardiovascular events and mortality in haemodialysis patients. *Nephrology (Carlton)* 2016;21:321–326.
- 4 Hooper MM, Bogard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzya M, Langleben D, Manes A, Satoh T, Torres F, Wilkins MR, Badesch DB: Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(25 suppl):D42–D50.
- 5 Pabst S, Hammerstingl C, Hundt F, Gerhardt T, Grohe C, Nickenig G, Woitas R, Skowasch D: Pulmonary hypertension in patients with chronic kidney disease on dialysis and without dialysis: results of the PEPPER-study. *PLoS One* 2012;7:e35310.
- 6 Yigla M, Fruchter O, Aharonson D, Yanay N, Reiser SA, Lewin M, Nakhoul F: Pulmonary hypertension is an independent predictor of mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2009;75:969–975.
- 7 Kiykim AA, Horoz M, Ozcan T, Yildiz I, Sari S, Genctoy G: Pulmonary hypertension in hemodialysis patients without arteriovenous fistula: the effect of dialyzer composition. *Ren Fail* 2010;32:1148–1152.
- 8 Tarrass F, Benjelloun M, Medkouri G, Hachim K, Benghanem MG, Ramdani B: Doppler echocardiograph evaluation of pulmonary hypertension in patients undergoing hemodialysis. *Hemodial Int* 2006;10:356–359.
- 9 Etemadi J, Zolfaghari H, Firooz R, Ardalan MR, Toufan M, Shoja MM, Ghabili K: Unexplained pulmonary hypertension in peritoneal dialysis and hemodialysis patients. *Rev Port Pneumol* 2012;18:10–14.
- 10 Unal A, Sipahioğlu M, Oguz F, Kaya M, Kucuk H, Tokgoz B, Buyukoglan H, Oymak O, Utas C: Pulmonary hypertension in peritoneal dialysis patients: prevalence and risk factors. *Perit Dial Int* 2009;29:191–198.
- 11 Bolignano D, Lennartz S, Leonardi D, D'Arrigo G, Tripepi R, Emrich IE, Mallamaci F, Fliser D, Heine G, Zoccali C: High estimated pulmonary artery systolic pressure predicts adverse cardiovascular outcomes in stage 2–4 chronic kidney disease. *Kidney Int* 2015;88:130–136.
- 12 Task Force for Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of European Society of Cardiology (ESC); European Respiratory Society (ERS); International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT), Galie N, Hooper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, Beghetti M, Corris P, Gaine S, Gibbs JS, Gomez-Sanchez MA, Jondeau G, Klepetko W, Opitz C, Peacock A, Rubin L, Zellweger M, Simonneau G: Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009;34:1219–1263.
- 13 Forfia PR, Vachiery JL: Echocardiography in pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol* 2012;110(6 suppl):16S–24S.
- 14 Currie PJ, Seward JB, Chan KL, Fyfe DA, Hagler DJ, Mair DD, Reeder GS, Nishimura RA, Tajik AJ: Continuous wave Doppler determination of right ventricular pressure: a simultaneous Doppler-catheterization study in 127 patients. *J Am Coll Cardiol* 1985;6:750–756.
- 15 Lanzarini L, Fontana A, Lucca E, Campana C, Klersy C: Noninvasive estimation of both systolic and diastolic pulmonary artery pressure from Doppler analysis of tricuspid regurgitant velocity spectrum in patients with chronic heart failure. *Am Heart J* 2002;144:1087–1094.
- 16 Aduen JF, Castello R, Daniels JT, Diaz JA, Safford RE, Heckman MG, Crook JE, Burger CD: Accuracy and precision of three echocardiographic methods for estimating mean pulmonary artery pressure. *Chest* 2011;139:347–352.
- 17 Howard LS, Grapsa J, Dawson D, Bellamy M, Chambers JB, Masani ND, Nihoyannopoulos P, Simon R, Gibbs J: Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension: standard operating procedure. *Eur Respir Rev* 2012;21:239–248.
- 18 Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D: A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999;130:461–470.
- 19 James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, Lackland DT, LeFevre ML, MacKenzie TD, Ogedegbe O, Smith SC Jr, Svetkey LP, Taler SJ, Townsend RR, Wright JT Jr, Narva AS, Ortiz E: 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014;311:507–520.
- 20 Yock PG, Popp RL: Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation* 1984;70:657–662.
- 21 Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, Solomon SD, Louie EK, Schiller NB: Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:685–713; quiz 786–788.
- 22 Lam CS, Borlaug BA, Kane GC, Enders FT, Rodeheffer RJ, Redfield MM: Age-associated increases in pulmonary artery systolic pressure in the general population. *Circulation* 2009;119:2663–2670.
- 23 Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE Jr, Chavey WE 2nd, Fesmire FM, Hochman JS, Levin TN, Lincoff AM, Peterson ED, Theroux P, Wenger NK, Wright RS, Jneid H, Ettinger SM, Ganiats TG, Philippiades GJ, Jacobs AK, Halperin JL, Albert NM, Creager MA, DeMets D, Guyton RA, Kushner FG, Ohman EM, Stevenson W, Yancy CW: 2012 ACCF/AHA focused update incorporated into the ACCF/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:e179–e347.
- 24 Pecoits-Filho R, Bucharles S, Barberato SH: Diastolic heart failure in dialysis patients: mechanisms, diagnostic approach, and treatment. *Semin Dial* 2012;25:35–41.
- 25 Devereux RB, Savage DD, Drayer JJ, Laragh JH: Left ventricular hypertrophy and function in high, normal, and low-renin forms of essential hypertension. *Hypertension* 1982;4:524–531.
- 26 Strange G, Playford D, Stewart S, Deague JA, Nelson H, Kent A, Gabbay E: Pulmonary hypertension: prevalence and mortality in the Armadale echocardiography cohort. *Heart* 2012;98:1805–1811.
- 27 Sise ME, Courtwright AM, Channick RN: Pulmonary hypertension in patients with chronic and end-stage kidney disease. *Kidney Int* 2013;84:682–692.
- 28 Stauffer ME, Fan T: Prevalence of anemia in chronic kidney disease in the United States. *PLoS One* 2014;9:e84943.
- 29 Tsai YC, Tsai JC, Chen SC, Chiu YW, Hwang SJ, Hung CC, Chen TH, Kuo MC, Chen HC: Association of fluid overload with kidney disease progression in advanced CKD: a prospective cohort study. *Am J Kidney Dis* 2014;63:68–75.
- 30 Thambyrajah J, Landray MJ, McGlynn FJ, Jones HJ, Wheeler DC, Townsend JN: Abnormalities of endothelial function in patients with predialysis renal failure. *Heart* 2000;83:205–209.
- 31 van Guldener C, Lambert J, Janssen MJ, Donker AJ, Stehouwer CD: Endothelium-dependent vasodilatation and distensibility of large arteries in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12(suppl 2):14–18.
- 32 Brooks DP: Role of endothelin in renal function and dysfunction. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1996;23:345–348.
- 33 Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S: Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet* 1992;339:572–575.
- 34 Jarava C, Marti V, Gurpegui ML, Merello JJ, Rdez-Quesada B, Palma A: Pulmonary calcification in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1993;8:673–674.
- 35 Akmal M, Barndt RR, Ansari AN, Mohler JG, Massry SG: Excess PTH in CRF induces pulmonary calcification, pulmonary hypertension and right ventricular hypertrophy. *Kidney Int* 1995;47:158–163.



Original Article

Pulmonary hypertension is an independent predictor of cardiovascular events and mortality in haemodialysis patients

JAVIER REQUE,¹ BORJA QUIROGA,¹ CARIDAD RUIZ,² MARIA TERESA VILLAVERDE,² ALMUDENA VEGA,¹ SORAYA ABAD,¹ NAYARA PANIZO¹ and J. MANUEL LÓPEZ-GÓMEZ¹

¹Nephrology Department, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, and ²DIALCENTRO, Hemodialysis Center, Madrid, Spain

KEY WORDS:

cardiovascular risk, haemodialysis, pulmonary function.

Correspondence:

Dr Javier Reque Santiviáñez, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, C/Dr Esquerdo, 46 28007 Madrid, Spain. Email: je.reque.s@gmail.com

Accepted for publication 14 August 2015.

Accepted manuscript online 15 September 2015.

doi: 10.1111/nep.12595

ABSTRACT:

Aim: The evidence about prevalence, associated factors of pulmonary hypertension (PH) and its impact on patient's outcomes is limited.

Methods: We included 211 haemodialysis patients, we estimated the systolic pulmonary artery pressure (SPAP) by 2D Doppler echocardiography defining PH as a SPAP above 35 mmHg, the median follow-up was 39 (19–56) months, and the primary endpoints were all cause mortality and cardiovascular events. **Results:** We found PH in 91 patients (43.9%). Independent determinants of PH were age, previous cardiovascular disease, the Nt-pro-BNP level hs-TnT, the systolic dysfunction, diastolic dysfunction and left ventricular hypertrophy. Over the follow-up 94 cardiovascular events occurred, variables associated were: PH, age, history cardiovascular disease, dyslipidaemia, elevated concentration of Nt-pro-BNP and hs-TnT, systolic and diastolic dysfunction, in a multivariate model, the PH maintained its independent association. Mortality data: 88 patients died (41.7%); 35 (29.5%) in the no PH group and 53 (58.5%) in the PH group ($P < 0.001$). In the Cox survival analysis, we found an association between mortality and age, previous cardiovascular disease, history of peripheral vascular disease, Nt-pro-BNP levels. In a multivariate model the PH remains as independent predictor of mortality.

Conclusions: Pulmonary hypertension is a common finding in HD patients and a valuable predictor of mortality and cardiovascular events. Prospective studies are needed to assess the effect of intervention on risk factors in improving patient's outcomes.

SUMMARY AT A GLANCE

The authors reported that the pulmonary hypertension is an independent predictor of cardiovascular events and mortality in haemodialysis patients. These findings are interesting and including important issues for outcome of haemodialysis patients.

Pulmonary hypertension (PH) is a progressive disorder either secondary to cardiopulmonary diseases or a pulmonary vasculature primary disorder. The reported prevalence of PH in haemodialysis (HD) patients ranges from 27 to 56%^{1,2} depending on the diagnostic method used, the definition of PH and other HD related factors, such as hydration status at the time of the diagnostic test. Regardless of the aetiology, maintained PH, produces alterations in vascular pulmonary architecture and different degrees of right ventricular dysfunction in the long term.³ All of these factors could have a negative impact on mortality and morbidity of patients, as has been demonstrated in studies in general population.^{4,5} However, data on the prognostic value of PH in HD patients are limited.^{6–8}

The gold standard for the diagnostic of PH is the right heart catheterization (RHC).^{9,10} Based on this procedure, PH is defined as a mean pulmonary arterial pressure above

25 mmHg at rest.⁹ RHC is an invasive, costly, risky and of limited accessibility test, so the recommendation is to use the transthoracic echocardiography for PH screening,¹¹ because of their good correlation.^{12,13} Although it is possible to estimate the mean pulmonary arterial pressure by 2D Doppler echocardiography, which is usually reported by consensus, and has shown most accuracy is the systolic pulmonary artery pressure (SPAP).^{14,15}

The estimation of SPAP by echocardiography is based on the modified Bernoulli equation¹⁶: $SPAP = 4 \times (TRV)^2 + RAP$. Where TRV is the maximum tricuspid regurgitation jet speed and RAP is the pressure in the right atrium that is estimated by the diameter of the inferior vena cava according to the recommendations of the American Society of Echocardiography.¹⁷ The upper normal limit is usually set between 30 and 35 mmHg based on a large population study.¹⁸

J Reque *et al.*

The aim of this study is to determine the prevalence of PH in a HD population and its prognostic impact on morbidity and mortality.

METHODS

Patients

We included prevalent HD patients between January 2005 and December 2007. Inclusion criteria were: age over 18 years, HD three times a week for at least 3 months, clinical stability (defined as no hospitalization or vascular change or dysfunction in the 2 months prior to the study) and, to have an echocardiogram performed within 6 months before or after the recruitment. From the initial screening, which included 261 patients, we excluded 50 patients, 21 because they did not meet criteria for clinical stability, six did not have an adequate echocardiogram and 23 did not have the SPAP estimated in echocardiogram. We collected filtration data, medical history, laboratory parameters and concomitant therapy.

Laboratory tests

Biological samples were stored at -30°C from the collection time until the time of determinations in June 2011. We analyzed inflammation and nutrition parameters like albumin and high sensitivity C-reactive protein (CRP), cardiac biomarkers such as amino terminal fragment of brain natriuretic peptide (NT-pro-BNP), high sensitivity T troponin (hs-TnT) and MB isoenzyme of creatine kinase (CPK-MB). All measurements were performed according to standard methods. Albumin was determined by colorimetric assay with bromocresol green using the Roche/Hitachi analyzer Cobas C701. High-sensitivity CRP was determined by immunoturbidimetric assay using the Roche/Hitachi analyzer Cobas C701. CPK-MB and hs-TnT were determined by immunoassay using the electrochemiluminescence ECLIA Roche/Hitachi analyzer Cobas E411. NT-pro-BNP was determined by electrochemiluminescence immunoassay ECLIA using the Roche/Hitachi analyzer Cobas E601.

Echocardiography

We collected data from a 2D Doppler echocardiogram performed within 6 months before or after the biological samples were collected. By protocol, all echocardiograms in HD patients are performed in the interdialysis day. The estimation of SPAP was performed by the modified Bernoulli equation. PH was defined as a SPAP above 35 mmHg. We considered severe PH when SPAP was above 55 mmHg. We defined left ventricular hypertrophy (LVH) as a left ventricular mass index (LVMI) above 130 g/m^2 (males) and 105 g/m^2 (women). The left ventricular mass was estimated by the Devereux formula.¹⁹

Systolic dysfunction was defined as left ventricular ejection fraction below 45% and diastolic dysfunction according to the echocardiographic parameters of the American Heart Association guidelines.^{20,21}

Follow-up and outcome parameters

The primary endpoints were death from all causes and cardiovascular fatal or non-fatal events (CVE), which included: cardiac events (acute heart failure, angina and acute myocardial infarction), stroke (haemorrhagic or ischaemic) and peripheral vascular events. In patients with more than one CVE we used the date of the first one for the statistical analysis. Patients who received a kidney transplant or were transferred to peritoneal dialysis were censored in the final analysis.

Statistical analysis

All collected data were analyzed with SPSS program v20.0 (IBM, Munich, Germany). Variables with normal distribution are expressed as mean and standard deviation and nonparametric variables as median and interquartile range. We determine the differences between groups by Student *t*-test, χ^2 and Mann-Whitney as appropriate. To analyze the variables related to PH we performed a univariate logistic regression, building a multivariable model in which we included those variables that were significant in the univariate analysis. For prognosis related variables we performed Cox regression and the survival curves were performed using Kaplan-Meier analysis, comparison of the curves was performed using the log rank test. Statistical significance was established as a *P*-value < 0.05 .

The study has been reviewed by the hospitals' ethics committee and has been performed in accordance with the ethical standards laid down in 2000 Declaration of Helsinki and the 2008 Declaration of Istanbul.

RESULTS

Prevalence of PH

The baseline population characteristics are summarized in **Table 1**. We found a PH prevalence of 43.9% (91 patients) and severe PH of 11.8% (25 patients). Variables associated with PH were age, previous cardiovascular disease, the Nt-pro-BNP level hs-TnT, the systolic dysfunction, diastolic dysfunction and left ventricular hypertrophy as described in **Table 2**.

Cardiovascular events

Over a median follow-up of 39 months (19–56), 94 CV events occurred. Eighty percent of cardiac aetiology, 9% peripheral vascular and 6% stroke. Variables associated with increased likelihood of CV events were: PH, age, previous cardiovascular

Pulmonary hypertension is an independent predictor of cardiovascular events and mortality in hemodialysis patients

Table 1 Clinical characteristics of the study population. Patients divided according to the presence of pulmonary hypertension

	Whole group n = 211 (100%)	PH YES n = 91 (43.9%)	PH NO n = 120 (56.1%)	P
Male sex (%)	55.6	52.4	58.1	0.44
Age (years)	69 (±14)	70 (±14)	66 (±14)	0.04
Body mass index (kg/m ²)	27.8 (±4.8)	28.3 (±4.5)	27.1 (±4.9)	0.2
Dry weight (kg)	75.8 (±19.2)	75.6 (±19.7)	76.1 (±19.1)	0.4
Interdialytic body weight gain (%)	3.7 (±1.9)	3.5 (±1.5)	3.7 (±1.8)	0.4
Pre HD heart rate (b.p.m.)	72 (±11)	71 (±15)	73 (±14)	0.2
Pre HD systolic blood pressure (mmHg)	152 (±19)	150 (±21)	152 (±20)	0.3
Pre HD diastolic blood pressure (mmHg)	82 (±12)	79 (±11)	83 (±11)	0.2
Post HD heart rate (b.p.m.)	74 (±15)	75 (±14)	75 (±15)	0.2
Post HD systolic blood pressure (mmHg)	131 (±13)	129 (±11)	132 (±14)	0.3
Post HD diastolic blood pressure (mmHg)	68 (±13)	65 (±15)	69 (±12)	0.3
Diabetes (%)	31.5	31.7	31.4	0.9
Hypertension history (%)	86.6	86.6	86.7	0.9
Dyslipidaemia (%)	55	52.4	59	0.3
History of smoking (%)				
Current	36	34	36.8	0.3
Past	26	25	27.1	0.2
Peripheral vascular disease (%)	25.6	32.9	23.8	0.1
Previous cardiovascular disease (%)	42.7	56.1	29.5	0.001
Albumin (g/dL)	4.1 (±0.4)	4.1 (±0.4)	4.2 (±0.5)	0.5
C reactive protein (mg/dL)	0.7 (0.35 – 1.6)	0.7 (0.35 – 1.8)	0.7 (0.32 – 1.5)	0.7
Nt-pro-BNP (ng/L)	5173 (2536–10689)	8415 (3748–20427)	2927 (1832–7869)	<0.001
CPK-MB (ng/mL)	1 (1–2)	1 (1–2)	1 (1–2)	0.7
Hs-TnT (ng/L)	55 (32–100)	64 (43 – 101)	47 (23 – 99)	0.001
Calcium (md/dL)	9.1 (±0.4)	9 (±0.4)	9 (±0.4)	0.2
Phosphorus (md/dL)	4.8 (±0.3)	4.6 (±0.4)	4.9 (±0.3)	0.2
Parathyroid hormone (md/dL)	419 (±219)	405 (±312)	425 (±292)	0.1
Native AVF (%)	57.3	60.5	54.3	0.4
Graft (%)	28.6	27.2	33.3	0.4
Catheter (%)	12.3	12.3	12.4	0.9
Renal replace therapy vintage (months)	86 (55–156)	86 (60–170)	85 (50–128)	0.06
Systolic dysfunction (%)	14.3	25.4	6	0.001
Diastolic dysfunction (%)	29.8	39.7	18.1	0.004
Left ventricular hypertrophy (%)	60.5	74.1	54.2	0.01

Data is expressed as mean ± SD, median and interquartile range, as appropriate. AVF, arteriovenous fistulae, HD, haemodialysis; PH, pulmonary hypertension.

Table 2 Logistic regression analyses for variables associated with pulmonary hypertension

	HR (CI 95%)	P
Age (years)	1.002 (1.001–1.004)	0.04
Previous cardiovascular disease	3.050 (1.666–5.586)	<0.001
Nt-Pro-BNP (100 ng/L)	1.084 (1.044–1.127)	<0.001
Hs-TnT (1 ng/L)	1.010 (1.003–1.016)	0.03
Systolic dysfunction	5.318 (1.811–15.621)	0.002
Diastolic dysfunction	2.979 (1.383–6.419)	0.005
Left ventricular hypertrophy	2.421 (1.167–5.020)	0.02

HR (CI), hazard ratio (confidence interval)

disease, dyslipidaemia, elevated concentration of Nt-pro-BNP and hs-TnT, systolic and diastolic dysfunction. In a multivariate model, the PH maintained its independent association as well as the history of cardiovascular disease and the diastolic

dysfunction (**Table 3**). In the Kaplan–Meier analysis, the PH showed a strong association with CV event (**Fig. 1**).

Mortality

During follow-up, 88 patients died (41.7%); 35 (29.1%) in the no PH group and 53 (58.2%) in the PH group ($P < 0.001$). The causes of death were: 45% cardiovascular, infectious 36%, 17% tumour and 2% other causes of death. In the Cox survival analysis, we found an association between mortality and age, previous cardiovascular disease, history of peripheral vascular disease, Nt-pro-BNP concentrations, PH and diastolic dysfunction. In Kaplan–Meier analysis we observed a significant association between PH and mortality (**Fig. 2**). In the adjusted model, PH remains as independent predictor of mortality ($P < 0.001$) as well as history of previous cardiovascular disease diastolic dysfunction (**Table 3**)

J Reque et al.

Table 3 Cox regression analyses for all-cause mortality and cardiovascular events

	UNADJUSTED		ADJUSTED	
	HR (CI 95%)	P	HR (CI 95%)	P
CARDIOVASCULAR EVENTS				
Age (years)	1.040 (1.017–1.062)	0.01	1.010 (0.981–1.019)	0.09
Previous cardiovascular disease	7.467 (4.037–13.089)	<0.001	4.063 (2.191–7.534)	0.01
Dyslipidaemia	1.779 (1.016–3.114)	0.04	0.969 (0.859–1.196)	0.1
NT-Pro-BNP (100 ng/L)	1.013 (1.007–1.020)	<0.001	1.010 (0.990–1.098)	0.08
Hs-TnT (1 ng/L)	1.016 (1.009–1.023)	<0.001	1.011 (0.980–1.015)	0.07
Pulmonary hypertension	3.024 (1.660–5.507)	<0.001	1.778 (1.001–3.254)	0.03
Diastolic dysfunction	4.417 (2.370–7.257)	<0.001	1.879 (1.112–3.175)	0.01
Systolic dysfunction	2.250 (1.264–4.005)	0.006	1.015 (0.998–2.965)	0.06
ALL CAUSE MORTALITY				
Age (years)	1.027 (1.009–1.046)	0.003	1.010 (0.998–1.120)	0.09
Previous cardiovascular disease	2.096 (1.383–3.093)	<0.001	1.681 (1.066–2.649)	0.02
Peripheral vascular disease	1.487 (1.239–2.753)	0.03	0.979 (0.958–1.923)	0.08
NT-Pro-BNP (100 ng/L)	1.010 (1.003–1.017)	0.003	1.016 (0.989–1.015)	0.07
Pulmonary hypertension	2.718 (1.727–4.278)	<0.001	2.450 (1.541–3.893)	<0.001
Diastolic dysfunction	3.090 (1.679–5.686)	<0.001	2.791 (1.488–5.237)	0.001

†Adjusted analyses include all variables that were associated with study outcomes at univariate analyses in addition to: sex, diabetes mellitus, arterial hypertension, and left ventricular hypertrophy.

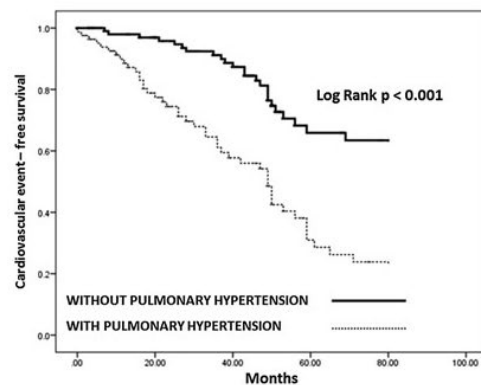


Fig. 1 Kaplan-Meier survival analyses of cardiovascular events according to the presence of pulmonary Hypertension.

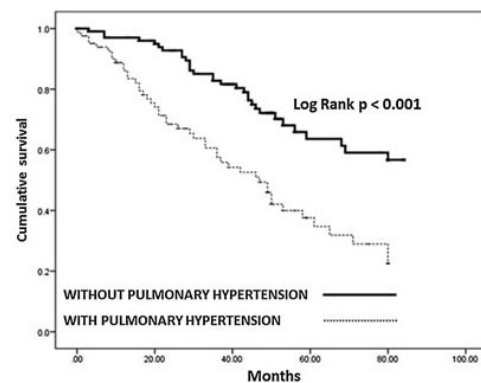


Fig. 2 Kaplan-Meier analyses for all-cause mortality according to the presence of pulmonary hypertension.

DISCUSSION

Our study shows that PH in HD patients has a high prevalence and is a long-term independent predictor of mortality and cardiovascular events.

Prevalence of PH range between 27%² and 56%,¹ one of the reasons for this variability is the hydration status at the time of echocardiography. For example, Amin et al. reported a lower prevalence probably because echocardiograms were performed within 4 h after completion of the HD.²² In our study, the echocardiogram was performed in the interdialytic day confirming a high prevalence of PH (43.9%). With this high prevalence is justified because the main determinants of pulmonary arterial

pressure (cardiac output, pulmonary vascular resistance and pulmonary capillary wedge pressure)²³ are elevated in HD. Thus, hyperdynamic circulation due to arteriovenous fistula, anaemia or volume overload increased cardiac output.^{24,25}

Pulmonary vascular resistance can be affected by three factors: first, endothelial dysfunction and production of vasoactive molecules from the endothelium in uremic state.^{26,27} Among other molecules, asymmetric dimethylarginine (ADMA) and endothelin-1, which are found in high concentrations in CKD patients,^{28,29} ADMA is an endogenous inhibitor of vasodilator effect of nitric oxide while endothelin-1 is a potent vasoconstrictor. Both molecules may play an important role in increasing systemic and pulmonary vascular resistance. In this study,

we have not measuring these parameters. Secondly, vascular calcification in CKD, is not restricted to systemic circulation, but can also affect the pulmonary circulation.³⁰ Animal studies suggest that prolonged exposure to PTH effect induces pulmonary vascular calcification, which is manifested by decreased diffusing capacity and vascular compliance, alterations that can reverse after parathyroidectomy.³¹ However, in our study we did not find significant differences in PTH, calcium and phosphorus levels in patients with and without PH. Similar findings were reported by Amin et al. in 15 HD patients, in which they also analyzed the degree of pulmonary vascular calcification by technetium⁹⁹ diphosphate marked scintigraphy, not finding significant differences between patients with and without PH.²²

Thirdly, it has been postulated that thrombotic vascular access complications and its treatment would produce subclinical microembolisms to the pulmonary vasculature.^{32,33}

Finally, pulmonary capillary wedge pressure is mainly determined by filling pressures of the left heart chambers, which is influenced by systolic and diastolic dysfunction and mitral valve disease, and all of these pathologies are frequent among HD patients. In our study, the higher prevalence of these disorders was found in the PH group, highlighting its main role on this entity pathophysiology.

Recent studies have shown that HD patients with PH have worse prognosis compared with patients without PH.^{6-8,34} Agarwal et al. in a study that included 288 HD patients, followed for a mean of 2.17 years, describe a mortality rate of 53% in the group of patients with PH compared to 22% on patients without PH.⁶ Similarly, Zhilian et al. follow 278 HD patients for a mean of 21.6 months and reported an overall mortality of 19.1%, being 27.6% in the group of patients with PH and 14.4% in patients without PH. In the same study, the investigators reported an increased risk of cardiovascular events in patients with PH.⁷ Our study, with longer follow-up period, confirms that the presence of PH is an independent predictor of cardiovascular events and mortality among HD patients. Besides being a direct consequence of other diseases that are also predictors of mortality (systolic dysfunction, diastolic dysfunction, etc.) the fact that after the statistical adjustment for these variables, PH maintains its predictive value of mortality and morbidity, make us believe that PH itself, regardless of aetiology, plays an important role in the prognosis of HD patients. In addition to the mechanical effect of chronic increased pressure in the pulmonary vascular tree on right ventricular function, there is evidence that diffusion of carbon dioxide is significantly lower in HD patients probably as a result of some degree of subclinical pulmonary oedema. Indeed, ultrafiltration can improve the ventilation/perfusion relationship.³⁵

One of the factors associated with PH is volume overload.³⁶ In our study, we found a positive relationship between Nt-pro-BNP concentration and SPAP. Recently, a study was reported that analyzes the prognostic value of pulmonary congestion on morbidity and mortality in HD patients and, although the estimate of pulmonary pressure has not been

done, it demonstrates that patients with severe pulmonary congestion have a 4.2-fold higher risk of death and 3.2-fold for cardiovascular events.³⁶

Our study has some limitations. First, we have only estimated the SPAP by echocardiography, instead of measuring it directly by RHC. Because of its invasive nature, to date, as far as we know there has been only one reported study in which the SPAP was measured using RHC.³⁷ Most of the studies use the estimate SPAP by transthoracic echocardiography because of its noninvasive nature and the good correlation with RHC.^{12,13} Secondly, no other information about volume status and interdialytic weight gain or body composition analysis by bioimpedance was collected, so we cannot establish a clear relationship between volume overload and pulmonary hypertension.

We conclude that PH is a common finding in HD patients and a valuable predictor of mortality and cardiovascular events. Doppler echocardiography is a useful tool to identify patients at risk. Prospective studies are needed to assess the effect of intervention on risk factors in improving patient's outcomes.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that they have no conflict of interest.

REFERENCES

- Havlucu Y, Kursat S, Ekmekci C et al. Pulmonary hypertension in patients with chronic renal failure. *Respiration; International Review of Thoracic Diseases* 2007; 74 (5): 503-10. DOI: 10.1159/000102953.
- Tarrass F, Benjelloun M, Medkouri G, Hachim K, Benghanem MG, Ramdani B. Doppler echocardiograph evaluation of pulmonary hypertension in patients undergoing hemodialysis. *Hemodialysis international International Symposium on Home Hemodialysis* 2006; 10 (4): 356-9. DOI: 10.1111/j.1542-4758.2006.00129.x.
- McLaughlin V. Managing pulmonary arterial hypertension and optimizing treatment options: prognosis of pulmonary artery hypertension. *Am. J. Cardiol.* 2013; 111 (8 Suppl): 10C-5. DOI: 10.1016/j.amjcard.2013.01.319.
- Jansa P, Jarkovsky J, Al-Eitri H et al. Epidemiology and long-term survival of pulmonary arterial hypertension in the Czech Republic: a retrospective analysis of a nationwide registry. *BMC Pulm. Med.* 2014; 14: 45. DOI: 10.1186/1471-2466-14-45.
- Shimony A, Fox BD, Afllalo J, Rudski LG, Hirsch A, Langleben D. Pulmonary arterial hypertension in the elderly-clinical characteristics and long-term survival. *Lung* 2012; 190 (6): 645-9. DOI: 10.1007/s00408-012-9425-5.
- Agarwal R. Prevalence, determinants and prognosis of pulmonary hypertension among hemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012; 27 (10): 3908-14. DOI: 10.1093/ndt/gfr661.
- Li Z, Liu S, Liang X et al. Pulmonary hypertension as an independent predictor of cardiovascular mortality and events in hemodialysis patients. *Int. Urol. Nephrol.* 2014; 46 (1): 141-9. DOI: 10.1007/s11255-013-0486-z.
- Yigla M, Fruchter O, Aharonson D et al. Pulmonary hypertension is an independent predictor of mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2009; 75 (9): 969-75. DOI: 10.1038/ki.2009.10.
- Galie N, Hoepfer MM, Humbert M et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2009; 34 (6): 1219-63. DOI: 10.1183/09031936.00139009.

J Reque *et al.*

10. Hoepfer MM, Bogaard HJ, Condliffe R *et al.* Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; **62** (25 Suppl): D42–50. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.032.
11. Forfia PR, Vachery JL. Echocardiography in pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Cardiol.* 2012; **110** (6 Suppl): 16S–24. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.06.012.
12. Currie PJ, Seward JB, Chan KL *et al.* Continuous wave Doppler determination of right ventricular pressure: a simultaneous Doppler-catheterization study in 127 patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1985; **6** (4): 750–6.
13. Lanzarini L, Fontana A, Lucca E, Campana C, Klersy C. Noninvasive estimation of both systolic and diastolic pulmonary artery pressure from Doppler analysis of tricuspid regurgitation velocity spectrum in patients with chronic heart failure. *Am. Heart J.* 2002; **144** (6): 1087–94. DOI: 10.1067/mhj.2002.126350.
14. Aduen JF, Castello R, Daniels JT *et al.* Accuracy and precision of three echocardiographic methods for estimating mean pulmonary artery pressure. *Chest* 2011; **139** (2): 347–52. DOI: 10.1378/chest.10-0126.
15. Howard LS, Grapsa J, Dawson D *et al.* Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension: standard operating procedure. *Eur. Respir. Rev.* 2012; **21** (125): 239–48. DOI: 10.1183/09059180.00003912.
16. Yock PG, Popp RL. Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation* 1984; **70** (4): 657–62.
17. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J *et al.* Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2010; **23** (7): 685–713 quiz 786–688. DOI: 10.1016/j.echo.2010.05.010.
18. Lam CS, Borlaug BA, Kane GC, Enders FT, Rodeheffer RJ, Redfield MM. Age-associated increases in pulmonary artery systolic pressure in the general population. *Circulation* 2009; **119** (20): 2663–70. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.838698.
19. Devereux RB, Savage DD, Drayer JJ, Laragh JH. Left ventricular hypertrophy and function in high, normal, and low-renin forms of essential hypertension. *Hypertension* 1982; **4** (4): 524–31.
20. Anderson JL, Adams CD, Antman EM *et al.* 2012 ACCF/AHA focused update incorporated into the ACCF/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; **61** (23): e179–347. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.01.014.
21. Pecoits-Filho R, Buchares S, Barberato SH. Diastolic heart failure in dialysis patients: mechanisms, diagnostic approach, and treatment. *Semin. Dial.* 2012; **25** (1): 35–41. DOI: 10.1111/j.1525-139X.2011.01011.x.
22. Amin M, Fawzy A, Hamid MA, Elhendy A. Pulmonary hypertension in patients with chronic renal failure: role of parathyroid hormone and pulmonary artery calcifications. *Chest* 2003; **124** (6): 2093–7.
23. Sise ME, Courtwright AM, Channick RN. Pulmonary hypertension in patients with chronic and end-stage kidney disease. *Kidney Int.* 2013; **84** (4): 682–92. DOI: 10.1038/ki.2013.186.
24. Hammerstingl C, Schueler R, Bors L *et al.* Diagnostic value of echocardiography in the diagnosis of pulmonary hypertension. *PLoS One* 2012; **7** (6 e38519). DOI: 10.1371/journal.pone.0038519.
25. Yigla M, Nakhoul F, Sabag A *et al.* Pulmonary hypertension in patients with end-stage renal disease. *Chest* 2003; **123** (5): 1577–82.
26. Thambyrajah J, Landray MJ, McGlynn FJ, Jones HJ, Wheeler DC, Townend JN. Abnormalities of endothelial function in patients with predialysis renal failure. *Heart* 2000; **83** (2): 205–9.
27. van Guldener C, Lambert J, Janssen MJ, Donker AJ, Stehouwer CD. Endothelium-dependent vasodilatation and distensibility of large arteries in chronic haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1997; **12** (Suppl 2): 14–8.
28. Brooks DP. Role of endothelin in renal function and dysfunction. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 1996; **23** (4): 345–8.
29. Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet* 1992; **339** (8793): 572–5.
30. Jarava C, Marti V, Gurpegui ML, Merello JJ, Rdez-Quesada B, Palma A. Pulmonary calcification in chronic dialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1993; **8** (7): 673–4.
31. Akmal M, Barndt RR, Ansari AN, Mohler JG, Massry SG. Excess PTH in CRF induces pulmonary calcification, pulmonary hypertension and right ventricular hypertrophy. *Kidney Int.* 1995; **47** (1): 158–63.
32. Grebenyuk LA, Marcus RJ, Nahum E, Spero J, Srinivasa NS, McGill RL. Pulmonary embolism following successful thrombectomy of an arteriovenous dialysis fistula. *J. Vasc. Access* 2009; **10** (1): 59–61.
33. Calderon K, Jhaveri KD, Mossey R. Pulmonary embolism following thrombolysis of dialysis access: is anticoagulation really necessary? *Semin. Dial.* 2010; **23** (5): 522–5. DOI: 10.1111/j.1525-139X.2010.00780.x.
34. Ramasubbu K, Deswal A, Herdejurgan C, Aguilar D, Frost AE. A prospective echocardiographic evaluation of pulmonary hypertension in chronic hemodialysis patients in the United States: prevalence and clinical significance. *Int. J. Gen. Med.* 2010; **3**: 279–86. DOI: 10.2147/IJGM.S12946.
35. Romaldini E, Rodriguez-Roisin R, Lopez FA, Ziegler TW, Bencowitz HZ, Wagner PD. The mechanisms of arterial hypoxemia during hemodialysis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1984; **129** (5): 780–4.
36. Zoccali C, Torino C, Tripepi R *et al.* Pulmonary congestion predicts cardiac events and mortality in ESRD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2013; **24** (4): 639–46. DOI: 10.1681/ASN.2012100990.
37. Pabst S, Hammerstingl C, Hundt F *et al.* Pulmonary hypertension in patients with chronic kidney disease on dialysis and without dialysis: results of the PEPPER-study. *PLoS One* 2012; **7** (4 e35310). DOI: 10.1371/journal.pone.0035310.



Original

Hipertensión pulmonar en pacientes en hemodiálisis: prevalencia y factores asociados



Javier Reque^{a,*}, Borja Quiroga^a, Caridad Ruiz^b, Maria Teresa Villaverde^b, Almudena Vega^a, Soraya Abad^a, Nayara Panizo^a y J. Manuel López-Gómez^a

^a Servicio de Nefrología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España
^b Clínica de hemodiálisis DIALCENTRO, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 18 de marzo de 2015

Aceptado el 25 de junio de 2015

On-line el 23 de octubre de 2015

Palabras clave:

Hipertensión pulmonar
 Hemodiálisis
 Riesgo cardiovascular
 Epidemiología

RESUMEN

Introducción y objetivo: La hipertensión pulmonar (HTP) es un trastorno progresivo que puede deberse a enfermedades subyacentes o a una alteración intrínseca de la vascularización pulmonar. El aumento crónico de la presión en el árbol vascular pulmonar lleva a cambios en la arquitectura de los vasos que perpetúan la propia HTP y producen disfunción ventricular derecha; todo esto podría disminuir la supervivencia y calidad de vida de los pacientes. El objetivo de este estudio es establecer la prevalencia de HTP en los pacientes en hemodiálisis y su asociación con factores propios de este grupo de pacientes.

Material y métodos: Incluimos a un total de 202 pacientes prevalentes en hemodiálisis durante al menos 6 meses y estables clínicamente, se recogieron datos demográficos, parámetros analíticos de rutina y los datos de un ecocardiograma doppler-2D. Definimos HTP como una presión sistólica de arteria pulmonar (PSAP) estimada mediante ecografía doppler por encima de 35 mmHg. El estado de hidratación se valoró mediante la determinación de los niveles de fragmento N terminal del péptido natriurético cerebral (Nt-proBNP).

Resultados: La prevalencia de HTP fue del 37,1% (75 pacientes). La media de PSAP en toda la población estudiada fue de 32 ± 12 mmHg y en el grupo con HTP de 45 ± 11 mmHg. Encontramos una correlación directa estadísticamente significativa entre la presencia de HTP y la edad ($p = 0,001$), el tiempo en tratamiento renal sustitutivo ($p = 0,04$), la presencia de disfunción sistólica ($p = 0,007$), disfunción diastólica ($p = 0,01$), valvulopatía mitral ($p = 0,01$) y doble lesión mitral y aórtica ($p = 0,007$). La sobrecarga de volumen se asocia estrechamente con HTP como se demuestra por la correlación entre la PSAP y los niveles de Nt-ProBNP ($p = 0,001$).

Conclusión: Concluimos que la prevalencia de HTP en los pacientes en hemodiálisis es alta y uno de los factores asociados más importante es la hipervolemia. Son necesarios más estudios para establecer el impacto de la HTP sobre la morbimortalidad de los pacientes y valorar si un mejor control de la volemia lleva a mejoría de la HTP.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Pulmonary hypertension in hemodialysis patients: Prevalence and associated factors

ABSTRACT

Background and objective: Pulmonary hypertension (PH) is a progressive disorder that can be caused by several underlying conditions or an intrinsic alteration of the pulmonary vasculature. Chronic increased pressure in the pulmonary vasculature leads to changes in the architecture of the vessels that can perpetuate PH and produce right ventricular dysfunction. These structural and functional alterations can decrease survival and quality of life of patients on hemodialysis; however, there is a lack of evidence about this problem in this population. The aim of this study is to establish the prevalence of PH in patients on hemodialysis and its association with specific factors related to this patient population.

Keywords:

Pulmonary hypertension
 Hemodialysis
 Cardiovascular risk
 Epidemiology

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: je.reque.s@gmail.com (J. Reque).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2015.06.019>

0025-7753/© 2015 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Material and methods: We included 202 prevalent patients on hemodialysis for at least 6 months and who were clinically stable. We collected demographic data, routine laboratory parameters and data of 2D Doppler-echocardiography. PH was defined as a systolic pulmonary artery pressure (SPAP) estimated by Doppler ultrasound above 35 mmHg. Hydration status was assessed by determining the plasma concentration of N-terminal pro brain natriuretic peptide (Nt-proBNP).

Results: PH prevalence was 37.1% (75 patients). The average SPAP in the entire study population was 32 ± 12 mmHg and in the group with PH it was 45 ± 11 mmHg. We found a direct and statistically significant correlation between the presence of PH and age ($P = .001$), time on renal replacement therapy ($P = .04$), the presence of systolic dysfunction ($P = .007$), diastolic dysfunction ($P = .01$), mitral valve disease ($P = .01$) and double mitral and aortic disease ($P = .007$). Volume overload was closely associated with PH, as demonstrated by the correlation between the SPAP and Nt-proBNP levels ($P = .001$).

Conclusion: We conclude that prevalence of PH in hemodialysis patients is high. And one of the most important associated factors is volume overload. More studies are needed to establish the impact of PH on morbidity and mortality of patients and to assess whether a better volume control improves PH.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La hipertensión pulmonar (HTP) es un trastorno de naturaleza progresiva y a veces fatal que puede deberse a alteraciones cardiopulmonares subyacentes, a una alteración intrínseca del árbol vascular pulmonar o a una combinación de ambos factores. Independientemente de su etiología, el aumento mantenido de la presión en la vascularización pulmonar produce alteraciones en la arquitectura de los vasos y grados variables de disfunción ventricular derecha¹ lo que se traduce a mediano y largo plazo en un impacto negativo sobre la supervivencia de los pacientes².

La exploración de elección para el diagnóstico de HTP es el cateterismo cardiaco derecho (CCD), en el que se define HTP cuando la presión media de arteria pulmonar se encuentra por encima de 25 mmHg en reposo, valores entre 8 y 20 mmHg son considerados normales y aún existe controversia cuando la presión está entre 21 y 24 mmHg³.

En la práctica clínica habitual se recomienda el uso de la ecocardiografía doppler transtorácica para el diagnóstico de esta entidad⁴ debido a su elevada correlación con el CCD⁵, por su coste-efectividad y por ser una prueba no invasiva y mucho más accesible que el CCD. Aunque mediante la ecocardiografía también es posible realizar una estimación de la presión arterial pulmonar media, lo que se reporta por consenso y ha demostrado mayor precisión es la presión sistólica de arteria pulmonar (PSAP)⁶.

Aunque teóricamente los factores predisponentes para el desarrollo de HTP son muy prevalentes entre los pacientes en hemodiálisis (HD) y además esta complicación puede desempeñar un papel importante en la evolución, es un tema muy poco estudiado hasta la actualidad.

El objetivo de este estudio es analizar la prevalencia de HTP en pacientes en HD, así como su posible asociación con otros factores clínicos, analíticos y otros propios del tratamiento renal sustitutivo.

Material y métodos

Inicialmente reclutamos 286 pacientes prevalentes en HD, mayores de 18 años con un mínimo de 6 meses de tratamiento renal sustitutivo, clínicamente estables, es decir, sin cambios en el acceso vascular en los últimos 3 meses y sin necesidad de ingresos hospitalarios o atención en urgencias durante el mes previo al reclutamiento. En total se excluyeron 84 pacientes, 25 de ellos porque no tenían un ecocardiograma reciente, 45 porque no se les había realizado la estimación de la PSAP y 14 porque no cumplían los criterios de estabilidad clínica. Finalmente se incluyeron 202 pacientes en el estudio.

Recogimos datos de filiación y antecedentes de comorbilidad; los antecedentes cardiovasculares recogidos de la historia

fueron: cardiacos (insuficiencia cardiaca, angina e infarto agudo de miocardio), ictus y episodios vasculares periféricos. Asimismo se recogieron parámetros analíticos de rutina, marcadores inflamatorios (proteína C reactiva determinada mediante turbidimetría) y tratamientos concomitantes. Para valorar el estado de hidratación, determinamos el fragmento N terminal del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP) mediante el inmunoanálisis de electroquimioluminiscencia ECLIA usando el analizador Roche/Hitachi Cobas E601®. Se determinaron también los niveles séricos de troponina T de alta sensibilidad utilizando el mismo método y analizador.

Se recogieron los datos de un ecocardiograma doppler-2D realizado dentro del año previo a la inclusión. Por protocolo, todos los ecocardiogramas en pacientes en HD se realizan el día interdiálisis. El cálculo de la PSAP mediante ecocardiografía se basa en la ecuación del Bernoulli modificada⁷: $PSAP = 4 \times (VRT)^2 + PAD$. Donde VRT es la velocidad máxima del jet de insuficiencia tricuspídea y PAD es la presión en la aurícula derecha que se estima mediante el diámetro de la vena cava superior conforme recomendaciones de la sociedad americana de ecocardiografía⁸. El límite alto de la normalidad se suele establecer entre 30 y 35 mmHg en base a un amplio estudio poblacional⁹. Los datos ecocardiográficos recogidos además de la PSAP fueron: disfunción sistólica, definida como una fracción de eyección del ventrículo izquierdo inferior al 55%; disfunción diastólica definida de acuerdo a los parámetros ecocardiográficos de las guías de la *American Heart Association*^{10,11}. Definimos HTP como una PSAP por encima de 35 mmHg.

El estudio cuenta con la aprobación del comité de ética del hospital.

Análisis estadístico

Los datos se analizaron con el programa SPSS v20.0 (IBM, Munich, Alemania), las variables de distribución normal se expresan como media y desviación estándar y las no paramétricas como mediana y rango intercuartílico. Determinamos las diferencias entre grupos mediante la prueba de t de Student, Chi cuadrado y U-Mann-Whitney según corresponda. Para analizar las variables relacionadas con la HTP realizamos una regresión logística, incluyendo en el modelo multivariante aquellas que resultaron inicialmente significativas en el análisis univariante. La correlación entre PSAP y el Nt-ProBNP se estableció mediante un análisis de Pearson. La significación estadística se estableció como un valor de $p \leq 0,05$.

Resultados

La media de PSAP de toda la población estudiada fue de 32 ± 12 mmHg. La prevalencia de HTP fue del 37,1% (75 pacientes)

Tabla 1
Características basales

VARIABLES CLÍNICAS	SI HTP (37,1%)	NO HTP (62,9%)	P
Sexo (% varón)	62,7	74,8	0,68
Edad (años)	74 ± 13	62 ± 15	0,001
Diabetes (%)	32,4	37,8	0,4
Antecedente de hipertensión arterial (%)	85,3	92,1	0,1
Antecedente de dislipidemia (%)	73	70,9	0,7
Enfermedad vascular periférica (%)	27	39,4	0,07
Antecedentes cardiovasculares (%)	61,3	50,4	0,13
Enfermedad pulmonar (%)	14,7	12,6	0,67
Con necesidad de oxígeno crónico domiciliario	2,2	1,2	0,06
Tabaquismo			
Actualmente (%)	27	23	0,09
En el pasado (%)	21	19	0,1
En tratamiento antihipertensivo (%)	16	14	0,2
Etiología de la enfermedad renal crónica			
Diabetes mellitus	32,7	31,6	0,6
Vascular	20,8	22,3	0,7
Glomerular	15,2	15,8	0,5
Intersticial	12,1	9,7	0,1
Enfermedad poliquística	10,1	10,5	0,7
Otras	9,1	10,1	0,6
VARIABLES PROPIAS DE LA HEMODIÁLISIS			
FAV autógena (%)	82,7	77,2	0,35
Distal	75,1	73,2	0,3
Proximal	24,9	26,8	0,1
FAV protésica (%)	8	7,9	0,9
Catéter tunelizado (%)	9,3	15	0,24
Tiempo en tratamiento renal sustitutivo (meses)	57 (22-127)	39 (19-76)	0,04
Ganancia de peso interdialítica (% de peso corporal)	2,2 (0,9-4,5)	1,9 (1,6-4,4)	0,2
DETERMINACIONES ANALÍTICAS			
Hemoglobina (g/dl)	11,3 ± 1,7	11,4 ± 1,6	0,3
Calcio (mg/dl)	8,7 ± 1,0	8,7 ± 1,1	0,9
Fósforo (mg/dl)	3,9 ± 0,9	4,1 ± 1,2	0,1
25 OH Vit D (ug/L)	14,9 ± 8,1	17,0 ± 1,7	0,4
Parathormona intacta (ng/l)	294 (144-470)	301 (185-547)	0,4
Troponina T ultrasensible (ng/l)	63 (34-125)	53 (32-82)	0,2
Nt-ProBNP (ng/l)	6.532 (2.193-13.770)	2.099 (804-6.575)	0,001
VARIABLES ECOCARDIOGRÁFICAS			
Disfunción sistólica (%)	29,3	13,4	0,006
Disfunción diastólica (%)	40	24,6	0,02
Valvulopatía aórtica (%)	17,3	9,5	0,5
Valvulopatía mitral (%)	38,3	13,5	0,01
Doble valvulopatía mitral-aórtica (%)	12,3	1,6	0,001

y dentro de este grupo la media de PSAP fue de 46 ± 11 mmHg. Cuando seleccionamos a los pacientes con HTP y establecimos el punto de corte en 55 mmHg, encontramos que 59 (29,7%) tenían HTP moderada (entre 35-54 mmHg) y 16 (7,9%) presentaban HTP grave (≥ 55 mmHg).

Dividiendo a los pacientes según tengan o no HTP (tabla 1), encontramos que aquellos pacientes con HTP tenían mayor edad ($p=0,001$), más tiempo en tratamiento renal sustitutivo ($p=0,04$), mayor presencia de disfunción sistólica ($p=0,006$), disfunción diastólica ($p=0,02$), valvulopatía mitral ($p=0,01$) y doble valvulopatía mitral y aórtica ($p=0,001$). Entre las variables analíticas únicamente encontramos diferencias significativas en los niveles de Nt-ProBNP que fueron 3 veces más altos en los pacientes con HTP ($p=0,001$). No se hallaron diferencias significativas en cuanto a la etiología de enfermedad renal crónica o el acceso vascular en uso en ambos grupos.

En el análisis de regresión (tabla 2) encontramos una asociación positiva entre la presencia de HTP y la edad ($p=0,001$), el tiempo en tratamiento renal sustitutivo ($p=0,02$), la presencia de disfunción sistólica ($p=0,007$), disfunción diastólica ($p=0,01$), valvulopatía mitral ($p=0,01$) y doble lesión mitral y aórtica ($p=0,007$). Entre los parámetros analíticos realizados encontramos relación entre HTP y los niveles de Nt-ProBNP ($p=0,001$).

La figura 1 muestra la recta de regresión entre los niveles de Nt-ProBNP y la PSAP ($p=0,001$). La figura 2 representa la mediana de

Nt-ProBNP en los grupos de pacientes establecidos según la gravedad de la HTP. La mediana de Nt-ProBNP en los pacientes sin HTP fue de 2.099 (804-6575 ng/L); de 5.039 (1.885-11.782 ng/L) en pacientes con HTP moderada y de 11.513 (6.083-30.903 ng/L) en aquellos con HTP grave, siendo las diferencias intergrupos estadísticamente significativas ($p < 0,001$) (fig. 2).

En un modelo multivariante mostrado en la tabla 3, ajustado para edad, diabetes, hipertensión arterial, dislipidemia, disfunción sistólica y disfunción diastólica, únicamente mantuvieron su asociación positiva e independiente: la edad ($p=0,008$) la valvulopatía mitral ($p=0,02$), la doble valvulopatía mitral y aórtica ($p=0,01$) y el tiempo en tratamiento renal sustitutivo ($p=0,03$) mientras que la disfunción sistólica mantuvo una tendencia próxima a la significación estadística ($p=0,06$).

Tabla 2
Factores asociados a hipertensión pulmonar. Regresión logística univariante

VARIABLE	ODDS RATIO (IC 95%)	P
Edad (años)	1,036 (1,014-1,058)	0,001
Nt-ProBNP ($\times 10^{-3}$)	1,051 (1,021-1,081)	0,001
Disfunción sistólica	2,686 (1,217-5,478)	0,007
Disfunción diastólica	2,089 (1,128-3,869)	0,01
Valvulopatía mitral	2,604 (1,229-5,518)	0,01
Doble valvulopatía mitral-aórtica	8,719 (1,829-41,557)	0,007

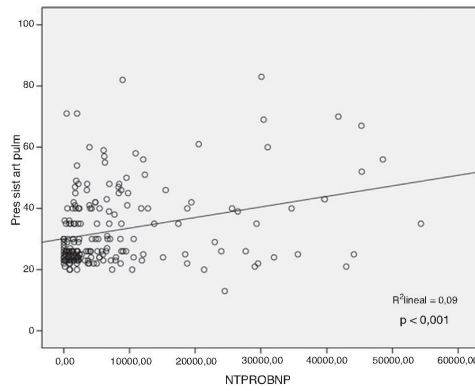


Figura 1. Correlación entre las concentraciones de Nt-ProBNP y PSAP. Existe una importante correlación entre la PSAP estimada y las concentraciones de Nt-ProBNP.

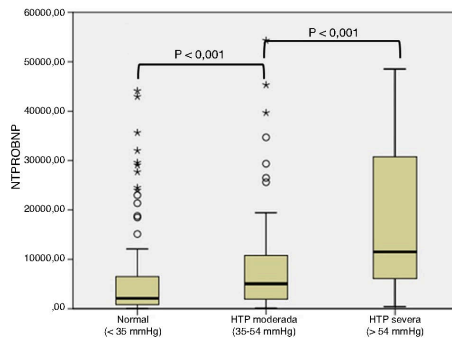


Figura 2. Mediana de Nt-ProBNP según el grado de hipertensión pulmonar. Los pacientes con HTP grave presentan mayores concentraciones de Nt-ProBNP que aquellos con HTP moderada o sin HTP.

Tabla 3
Factores asociados a hipertensión pulmonar de forma independiente. Regresión logística multivariante (ajustada para edad, diabetes, hipertensión arterial, dislipidemia, disfunción sistólica y disfunción diastólica)

Variable	Odds ratio (IC 95%)	p
Edad	1,032 (1,007-1,060)	0,008
Valvulopatía mitral	2,935 (1,120-7,694)	0,02
Doble valvulopatía (mitral y aórtica)	7,774 (1,521-39,740)	0,01
Disfunción sistólica	2,157 (0,952-4,886)	0,06
Tiempo en tratamiento renal sustitutivo	1,005 (1,001-1,010)	0,03

Discusión

Nuestro estudio demuestra que la prevalencia de HTP en pacientes en HD es alta, afectando a más de un tercio de toda la población estudiada. Los principales determinantes de la presión arterial pulmonar son el gasto cardiaco, la resistencia vascular pulmonar y la presión de enclavamiento capilar pulmonar que equivale a la presión en la aurícula izquierda¹². Todas estas variables se encuentran alteradas en mayor o menor medida en pacientes con enfermedad renal crónica y muy especialmente en diálisis. Así, el estado

hiperdinámico que condiciona la fístula arteriovenosa, la anemia o la propia sobrecarga de volumen, frecuente en estos pacientes, aumentan el gasto cardiaco^{13,14}. En un estudio realizado en 42 pacientes en HD se demuestra una mayor prevalencia de HTP en aquellos que tenían una fístula arteriovenosa y, tras la oclusión de la misma o el trasplante renal, la presión pulmonar disminuía considerablemente¹⁵, hecho que no se confirma en nuestro estudio en el que basalmente no encontramos diferencias en cuanto al acceso vascular en uso en los pacientes con HTP y sin ella; tampoco encontramos diferencias en la localización de la fístula (distal o proximal).

La resistencia vascular pulmonar se ve frecuentemente alterada por 3 factores en este grupo de pacientes. Primero por la disfunción endotelial y la producción de distintas moléculas vasoactivas por parte del endotelio en estado urémico^{16,17}, entre ellas, cabe mencionar a la dimetilarginina asimétrica y endotelina-1 que se encuentran en concentraciones elevadas en pacientes con enfermedad renal crónica^{18,19}; dimetilarginina asimétrica es un inhibidor endógeno de la síntesis de óxido nítrico, un vasodilatador por excelencia, mientras que la endotelina-1 es un potente vasoconstrictor. En segundo lugar, la calcificación vascular, tan frecuentemente descrita en la enfermedad renal crónica no es una enfermedad exclusiva de la circulación sistémica, pudiendo verse afectada con mucha frecuencia la vascularización pulmonar²⁰. Estudios realizados en animales muestran que la exposición prolongada a los efectos de la parathormona induce calcificación vascular pulmonar lo que se manifiesta por disminución de la capacidad de difusión y la compliance vascular, alteraciones que reversion tras la paratiroidectomía²¹; sin embargo en nuestro estudio no encontramos diferencias significativas en los niveles de parathormona, calcio y fósforo entre los pacientes con HTP y sin ella. Similares hallazgos fueron reportados por Amin et al. en un estudio realizado en 15 pacientes en HD en el que además se analizaba el grado de calcificación vascular pulmonar mediante gammagrafía con difosfatos marcados con tecnecio²², no encontrándose diferencias significativas entre los pacientes con y sin HTP²². En tercer lugar, se ha postulado que las complicaciones trombóticas del acceso vascular y su tratamiento podrían producir microembolismos subclínicos en la vascularización pulmonar²³; en un estudio de 88 pacientes en HD, aquellos que habían requerido trombectomía tuvieron un riesgo discretamente superior de HTP (OR 1,5; p = 0,14)²⁴, aunque esta asociación no alcanzó la significación estadística. En nuestro estudio no encontramos diferencias en la prevalencia de HTP con arreglo al tipo de acceso vascular en uso y no disponemos de datos referentes a los episodios trombóticos de las fístulas.

Por último, la presión de enclavamiento capilar pulmonar está determinada principalmente por las presiones de llenado de cavidades izquierdas que a su vez se alteran en la disfunción sistólica, diastólica o la valvulopatía mitral, dolencias muy frecuentes entre los pacientes con enfermedad renal crónica. En nuestro estudio encontramos una mayor prevalencia de todas estas alteraciones en el grupo de pacientes con HTP, poniendo de manifiesto su relevancia en la fisiopatología de esta entidad.

El estado de hidratación también desempeña un papel importante en el desarrollo de HTP como se puede deducir de los datos obtenidos en nuestro estudio, en el que la mediana de Nt-ProBNP de los pacientes con HTP triplica a la de los pacientes sin HTP y es mayor cuanto más grave es la HTP. Dos estudios basados en ecocardiografía demostraron que pacientes con HTP tienen presiones de llenado de cavidades izquierdas aumentadas con valores estimados de presión de enclavamiento y tamaño auricular izquierdo también altos, lo que muestra un estado crónico de sobrecarga de volumen^{25,26}. Las concentraciones de Nt-ProBNP son un buen marcador pronóstico de HTP independientemente de la función renal, como lo confirman los datos de un reciente estudio²⁷. Un dato llamativo en nuestro estudio es que tras el ajuste por otras

variables ecocardiográficas las diferencias en las concentraciones de Nt-ProBNP pierden poder estadístico, lo que podría significar que una vez establecida la HTP los marcadores de volumen pierden relevancia. También llama la atención que aunque la mediana de la ganancia de peso interdialítica es ligeramente mayor en los pacientes con HTP, esta diferencia no alcanza la significación estadística, lo que evidencia que es más relevante el estado crónico de sobrehidratación que eventuales transgresiones de la restricción hídrica, aunque usualmente los pacientes sobrehidratados suelen ser aquellos que incumplen esta restricción.

Como limitaciones del estudio debemos mencionar que no se ha realizado una medición directa de la PSAP mediante CCD sino una estimación mediante ecocardiografía doppler y que al tratarse de una medición indirecta podría tener cierto grado de inexactitud; sin embargo, como se mencionó anteriormente, algunos autores han demostrado que la presión del ventrículo derecho valorada a través del flujo de regurgitación tricuspídeo mantiene muy buena correlación con los datos obtenidos simultáneamente con CCD⁵. Por otro lado, es importante destacar que uno de los requisitos indispensables para estimar la PSAP mediante ecocardiografía es tener al menos cierto grado de insuficiencia tricuspídea, lo que podría llevar a infradiagnosticar esta dolencia en algunos pacientes, aunque algunos estudios evidencian que el 80% de los pacientes con PSAP por encima de 35 mmHg y aproximadamente el 96% de aquellos con PSAP por encima de 50 mmHg tienen algún grado de insuficiencia tricuspídea²⁸, somos conscientes de que algunos pacientes podrían no haber sido detectados con esta técnica. No se ha analizado la etiología de la HTP, por tanto, no es posible determinar si esta se debe a disfunción sistólica, diastólica, sobrecarga de volumen o a una combinación de estos factores. Al tratarse de un estudio observacional únicamente es posible establecer factores asociados y no una relación de causalidad.

El resumen, podemos concluir que la prevalencia de HTP es alta entre los pacientes en HD. Uno de los principales determinantes de esta elevada prevalencia es la sobrecarga crónica de volumen por lo que es recomendable la detección y corrección precoz de esta complicación. La ecocardiografía es una técnica no invasiva y útil para la detección de HTP, y la estimación de la PSAP debería realizarse de manera rutinaria. Son necesarios más estudios para determinar si un mejor control de la volemia en los pacientes en HD podría mejorar la HTP. También son necesarios más estudios que analicen el impacto que la HTP puede tener sobre la morbimortalidad de estos pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Maarman G, Lecour S, Butrous G, Thienemann F, Sliwa K. A comprehensive review: The evolution of animal models in pulmonary hypertension research, are we there yet? *Pulm Circ*. 2013;3:739–56.
- George MG, Schieb LJ, Ayala C, Talwalkar A, Levant S. Pulmonary hypertension surveillance: United States, 2001 to 2010. *Chest*. 2014;146:476–95.
- Hooper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:D42–50.
- Forfia PR, Vachery JL. Echocardiography in pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol*. 2012;110:16S–24S.
- Currie PJ, Seward JB, Chan KL, Fyfe DA, Hagler DJ, Mair DD, et al. Continuous wave Doppler determination of right ventricular pressure: A simultaneous Doppler-catheterization study in 127 patients. *J Am Coll Cardiol*. 1985;6:750–6.
- Aduen JF, Castello R, Daniels JT, Diaz JA, Safford RE, Heckman MG, et al. Accuracy and precision of three echocardiographic methods for estimating mean pulmonary artery pressure. *Chest*. 2011;139:347–52.
- Yock PG, Popp RL. Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation*. 1984;70:657–62.
- Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: A report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23:685–713, quiz 86–8.
- Lam CS, Borlaug BA, Kane GC, Enders FT, Rodeheffer RJ, Redfield MM. Age-associated increases in pulmonary artery systolic pressure in the general population. *Circulation*. 2009;119:2663–70.
- Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE Jr, et al. 2012 ACCF/AHA focused update incorporated into the ACCF/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:e179–347.
- Pecoits-Filho R, Bucharies S, Barberato SH. Diastolic heart failure in dialysis patients: Mechanisms, diagnostic approach, and treatment. *Semin Dial*. 2012;25:35–41.
- Sise ME, Courtwright AM, Channick RN. Pulmonary hypertension in patients with chronic and end-stage kidney disease. *Kidney Int*. 2013;84:682–92.
- Hammerstingl C, Schueler R, Bors L, Momcilovic D, Pabst S, Nickenig G, et al. Diagnostic value of echocardiography in the diagnosis of pulmonary hypertension. *PLoS One*. 2012;7:e38519.
- Yigla M, Nakhoul F, Sabag A, Tov N, Gorevich B, Abassi Z, et al. Pulmonary hypertension in patients with end-stage renal disease. *Chest*. 2003;123:1577–82.
- Nakhoul F, Yigla M, Gilman R, Reisman SA, Abassi Z. The pathogenesis of pulmonary hypertension in haemodialysis patients via arterio-venous access. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20:1686–92.
- Thambyrajah J, Landray MJ, McGlynn FJ, Jones HJ, Wheeler DC, Townend JN. Abnormalities of endothelial function in patients with predialysis renal failure. *Heart*. 2000;83:205–9.
- Van Guldener C, Lambert J, Janssen MJ, Donker AJ, Stehouwer CD. Endothelium-dependent vasodilatation and distensibility of large arteries in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 1997;12 Suppl 2:14–8.
- Brooks DP. Role of endothelin in renal function and dysfunction. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1996;23:345–8.
- Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet*. 1992;339:572–5.
- Jarava C, Martí V, Gurpegui ML, Merello JL, Rdez-Quesada B, Palma A. Pulmonary calcification in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 1993;8:673–4.
- Akmal M, Barndt RR, Ansari AN, Mohler JG, Massry SG. Excess PTH in CRF induces pulmonary calcification, pulmonary hypertension and right ventricular hypertrophy. *Kidney Int*. 1995;47:158–63.
- Amin M, Fawzy A, Hamid MA, Elhendy A. Pulmonary hypertension in patients with chronic renal failure: Role of parathyroid hormone and pulmonary artery calcifications. *Chest*. 2003;124:2093–7.
- Grebenyuk IA, Marcus RJ, Nahum E, Spero J, Srinivasa NS, McGill RL. Pulmonary embolism following successful thrombectomy of an arteriovenous dialysis fistula. *J Vasc Access*. 2009;10:59–61.
- Calderon K, Jhaveri KD, Mossey R. Pulmonary embolism following thrombolysis of dialysis access: Is anticoagulation really necessary. *Semin Dial*. 2010;23:522–5.
- Agarwal R. Prevalence, determinants and prognosis of pulmonary hypertension among hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27:3908–14.
- Ramasubbu K, Deswal A, Herdejurgan C, Aguilar D, Frost AE. A prospective echocardiographic evaluation of pulmonary hypertension in chronic hemodialysis patients in the United States: Prevalence and clinical significance. *Int J Gen Med*. 2010;3:279–86.
- Harbaum L, Hennigs JK, Baumann HJ, Luneburg N, Griesch E, Bokemeyer C, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide is a useful prognostic marker in patients with pre-capillary pulmonary hypertension and renal insufficiency. *PLoS One*. 2014;9:e94263.
- Berger M, Haimowitz A, van Tosh A, Berdoff RL, Goldberg E. Quantitative assessment of pulmonary hypertension in patients with tricuspid regurgitation using continuous wave Doppler ultrasound. *J Am Coll Cardiol*. 1985;6:359–65.