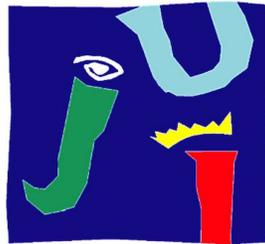


TRABAJO FIN DE GRADO. 6º DE MEDICINA



**UNIVERSITAT
JAUME·I**

**RESISTENCIAS VASCULARES PULMONARES
EN LA HIPERTENSIÓN PULMONAR
SECUNDARIA A CARDIOPATÍA IZQUIERDA.**

**CORRELACIÓN ENTRE RESONANCIA MAGNÉTICA CARDÍACA Y
CATETERISMO CARDÍACO DERECHO.**

NOVIEMBRE 2022

SERVICIO DE CARDIOLOGÍA DEL HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE VALENCIA.

**TUTORA: DRA. EVA RUMIZ GONZÁLEZ.
AUTOR: IGNACIO GARCÍA ESPALLARGAS.**

TRABAJO DE FIN DE GRADO (TFG) - MEDICINA



EL/LA PROFESOR/A TUTOR/A hace constar su **VISTO BUENO** para la Defensa Pública del Trabajo de Fin de Grado y **CERTIFICA** que el/la estudiante lo ha desarrollado a lo largo de 6 créditos ECTS (150 horas)

TÍTULO del TFG: Resistencias vasculares pulmonares en la hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatía izquierda. Correlación entre resonancia magnética cardíaca y cateterismo cardíaco derecho.

ALUMNO/A: Ignacio García Espallargas.

DNI: 20469102-E

PROFESOR/A TUTOR/A: Dra. Eva Rumiz González.

Fdo (Tutor/a):

Agradecimientos,

A mi tutora, Dra. Eva Rumiz González, por haberme guiado y enseñado durante el proceso de elaboración de este TFG.

A mis profesores del grado de Medicina de la UJI, por haberme transmitido sus conocimientos.

A mi familia, pareja y amigos, por su apoyo.

ÍNDICE

| | | |
|-----|--|----|
| 1. | Resumen..... | 1 |
| 2. | Abstract..... | 2 |
| 3. | Extended summary..... | 3 |
| 4. | Introducción..... | 6 |
| | 4.1 Definición de hipertensión pulmonar..... | 6 |
| | 4.2 Prevalencia..... | 6 |
| | 4.3 Clasificación..... | 6 |
| | 4.4 Diagnóstico..... | 8 |
| | 4.5 Hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatía izquierda..... | 9 |
| | 4.6 Papel pronóstico de la resistencia vascular pulmonar..... | 10 |
| | 4.7 Justificación del problema..... | 11 |
| 5. | Hipótesis..... | 13 |
| 6. | Objetivos..... | 13 |
| 7. | Material y métodos..... | 13 |
| | 7.1 Población del estudio..... | 13 |
| | 7.2 Resonancia magnética cardiaca..... | 14 |
| | 7.3 Cateterismo cardiaco derecho..... | 15 |
| | 7.4 Análisis estadístico..... | 15 |
| 8. | Resultados..... | 16 |
| | 8.1. Características basales..... | 16 |
| | 8.2 Resonancia Magnética Cardiaca..... | 18 |
| | 8.3 Cateterismo cardíaco derecho..... | 18 |
| | 8.4 Correlación entre RMC y CCD cuando PEP < 15 mmHg..... | 19 |
| | 8.5 Correlación entre RMC y CCD cuando PEP ≥ 15 mmHg..... | 20 |
| | 8.6 Eventos Adversos Cardiovasculares Mayores (MACE) durante el seguimiento..... | 20 |
| 9. | Discusión..... | 21 |
| 10. | Conclusiones..... | 24 |
| 11. | Bibliografía..... | 26 |
| 12. | Anexo 1. Definición de la IC según Guías del 2021 de la Sociedad Europea de Cardiología..... | 32 |

ABREVIATURAS

AI – Aurícula izquierda.
AD – Aurícula derecha
AP - Arteria pulmonar.
AUC – Área bajo la curva.
CCD - Cateterismo cardíaco derecho.
CI – Cardiopatía izquierda.
ETT – Ecocardiograma transtorácico.
FA – Fibrilación auricular.
FEVDc – Fracción de eyección del ventrículo derecho conservada.
FEVDd - Fracción de eyección del ventrículo derecho deprimida.
FEVlc – Fracción de eyección del ventrículo izquierdo conservada.
GC - Gasto cardíaco.
GTP – Gradiente transpulmonar.
HAP – Hipertensión arterial pulmonar
HR – Hazard ratio.
HP - Hipertensión pulmonar
HP-CI - Hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatía izquierda.
HPpc – Hipertensión pulmonar poscapilar combinada
IC - Insuficiencia cardíaca.
ICA - Insuficiencia cardíaca aguda.
PAPd – Presión arterial pulmonar diastólica
PAPm - Presión arterial pulmonar media.
PAPs - Presión arterial pulmonar sistólica
PEP - Presión de enclavamiento pulmonar.
PdVD – Presión diastólica del ventrículo derecho.
PmVD – Presión media del ventrículo derecho.
PsVD – Presión sistólica del ventrículo derecho.
IQR - Rango intercuartílico
RMC - Resonancia magnética cardíaca.
ROC - Características operativas del receptor.
RVP - Resistencia vascular pulmonar.
RVP_{CCD} – resistencia vascular pulmonar obtenida por cateterismo cardíaco derecho
RVP_{RMC} - resistencia vascular pulmonar obtenida por resonancia magnética cardíaca.
UW - Unidades Wood.
VD - Ventrículo derecho.
VI - Ventrículo Izquierdo.

1. Resumen.

Recientemente se ha estudiado, en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda (ICA), un modelo no invasivo para el cálculo de resistencias vasculares pulmonares (RVP) mediante resonancia magnética cardíaca (RMC) aplicando una fórmula propuesta en 2011. Decidimos realizar un subanálisis a partir de una base de datos de un estudio preexistente de algunos aspectos no contemplados. Para ello, estratificamos a la población según la presión de enclavamiento pulmonar (PEP normal si $<15\text{mmHg}$, PEP aumentada si $\geq 15\text{mmHg}$). La base de datos incluyó 108 pacientes ingresados en el Hospital General Universitario de Valencia por ICA. Se valoró la RVP obtenida por RMC frente a la obtenida con cateterismo cardíaco derecho (CCD) mediante correlación de Spearman. Se valoraron los factores de reingreso por IC y fallecimiento por causas cardiovasculares durante el seguimiento de la población. De 108 pacientes, 81 (75%) presentaron una PEP aumentada ($\geq 15\text{ mmHg}$) y 27 (25%) pacientes, una PEP normal ($<15\text{ mmHg}$). No se observó correlación entre los modelos ($r=0,26$, $p=0,17$ para PEP $<15\text{ mmHg}$; $r=0,18$, $p=0,10$ para PEP $\geq 15\text{ mmHg}$). El área bajo la curva que evalúa la precisión para detectar RVP ≥ 3 Unidades Wood fue 0,57 para PEP $\geq 15\text{ mmHg}$ y 0,61 para PEP $< 15\text{ mmHg}$. Las únicas variables predictoras de eventos cardiovasculares adversos mayores fueron las obtenidas mediante CCD (RVP, gasto cardíaco y el gradiente transpulmonar diastólico). En pacientes con ICA, la estimación no invasiva de la RVP mediante RMC muestra una precisión deficiente y una capacidad limitada para discriminar valores de RVP aumentados.

Palabras clave.

- Resistencia vascular pulmonar Hipertensión pulmonar
- Insuficiencia cardíaca Cardiopatía izquierda
- Resonancia magnética cardíaca Estimación no invasiva.

2. Abstract.

A non-invasive model for calculating pulmonary vascular resistance (PVR) using cardiac magnetic resonance (CMR) has recently been studied in patients with acute heart failure (AHF), applying a formula proposed in 2011. We decided to perform a sub-analysis based on a database of a pre-existing study of some aspects not contemplated. To do this, we stratified the population according to pulmonary wedge pressure (normal PAWP if $<15\text{mmHg}$, increased PAWP if $\geq 15\text{mmHg}$). The database aggregated 108 patients admitted to the General University Hospital of Valencia for AHF. The PVR obtained by CMR was assessed against that obtained with right heart catheterization (RHC) using Spearman's correlation. The factors for readmission due to HF and death from cardiovascular causes were assessed during the follow-up of the population. Of 108 patients, 81 (75%) had increased PAWP ($\geq 15\text{mmHg}$) and 27 (25%) patients had normal PAWP ($<15\text{mmHg}$). No changes emerged between models ($r=0.26$, $p=0.17$ for PAWP $<15\text{mmHg}$; $r=0.18$, $p=0.10$ for PAWP $\geq 15\text{mmHg}$). The area under the curve evaluating the precision to detect $\text{PVR} \geq 3\text{Wood Units}$ was 0.57 for PEP $\geq 15\text{mmHg}$ and 0.61 for PEP $<15\text{mmHg}$. The only predictor variables of major adverse cardiovascular events were obtained by RHC (PVR, cardiac output and diastolic transpulmonary gradient). In patients with AHF, the non-invasive estimation of PVR by CMR has poor precision and limited ability to discriminate values of increased PVR.

Keywords:

- Pulmonary vascular resistance Pulmonary hypertension
- Heart failure Left heart disease
- Cardiac magnetic resonance Non-invasive estimate.

3. Extended summary.

Introduction:

Pulmonary hypertension (PH) is currently defined by an increase in mean pulmonary arterial pressure (mPAP) ≥ 20 mmHg and is hemodynamically classified into: 1st) precapillary PH; when pulmonary artery wedge pressure (PAWP) is ≤ 15 mmHg, and pulmonary vascular resistance (PVR) > 3 WU; 2nd) Postcapillary HP; when PAWP > 15 mmHg. Postcapillary PH is further classified as isolated postcapillary (if PVR < 3 WU) and combined postcapillary (when PVR ≥ 3 WU).

PH due to left heart disease (PH-LHD) is frequently associated with heart failure (HF) and is defined by mPAP ≥ 20 mmHg and PAWP > 15 mmHg (post-capillary PH). In addition, 25-33% have a PVR > 3 WU (combined postcapillary PH) as a consequence of mechanisms of vasoconstriction and pulmonary vascular remodeling. PVR is of vital importance in patients with HF (PVR > 3 WU has been associated with increased mortality).

- *Justification:* Due to the fact that the RHC is not exempt from perioperative complications and radiation exposure is necessary, there is a growing interest in the evaluation of PH through procedures non-invasive such as TTE and CMR. Recently has been analyzed the existing correlation between the PVR obtained by RHC (PVR_{RHC}) and the RVR obtained by CMR (PVR_{CMR}). A non-invasive model proposed in 2011 was applied for the calculation of PVR_{CMR} but no found correlation with RHC. We propose to perform a new sub-analysis with a pre-existing database grouping the population according to the pressure of PAWP.

Hypothesis:

We speculate that this non-invasive model whose formula is $PVR = 19.38 - [4.62 \times \ln \text{ average velocity of AP in cm/s}] - [0.08 \times RVEF \text{ (in \%)}]$, applied in a population of patients with AHF lacks a good correlation against the standard model or reference technique (RHC), regardless of the PAWP presented by patients with AHF. In addition, we suspect that the variables obtained by CCD are useful as prognostic predictors of readmission for HF or cardiovascular death in patients with AHF during their follow-up to the variables obtained by CMR.

Objectives:

1. Determine the existing correlation between CCD and the non-invasive CMR model for the calculation of PVR based on the subgroups to the PAWP value (normal if <15 mmHg, increased if ≥ 15 mmHg).
2. Determine the predictors of readmission for HF or cardiac death during follow-up of the study population.

Material and Methods:

Study population: the data base belonged to a prospective study of a total of 154 patients diagnosed with AHF between 2015 and 2019. 46 were excluded and the final number of patients was $n=108$.

Statistical analysis of the data: Continuous variables were analyzed using the student's t test and categorical variables using the Chi-Square test.

The correlations between PVR_{RHC} and PVR_{RMC} for the subgroups assigned based on PAWP (normal if <15 mmHg, increased if ≥ 15 mmHg), have been evaluated using Spearman's correlation. A value of $p < 0.05$ has been considered statistically significant. On the other hand, receiver operating characteristic (ROC) curves have been constructed to determine the diagnostic accuracy of the non-invasive model to discriminate increased PVR when this model is applied in the AHF patient population and classified by subgroups according to the PAWP value. The area under the ROC curve ≤ 0.5 indicates that there is no diagnostic utility and importance of the test. The closer the area is to 1.0, the greater the diagnostic utility and importance of it.

Cox regression (multivariate analysis) was used to assess the predictors of major adverse cardiac events (cardiac mortality and readmission for HF).

Results:

Of initial cohort of 108 patients, 81 (75%) had increased PAWP (≥ 15 mmHg) and 27 (25%), normal PAWP (<15 mmHg).

- *Univariate analysis*: the variables with statistically significant differences between subgroups were the following: Age, right atrial pressure, right ventricular pressures, mPAP, systolic PAP, diastolic PAP and the transpulmonary diastolic gradient (dTPG).

- *Spearman's correlation and ROC curves*: we didn't observe a statistically significant correlation between PVR_{RHC} and PVR_{CMR} for any of the subgroups ($r=0.26$, $p=0.17$ for $PAWP < 15$ mmHg; $r=0.18$, $p=0.10$ for $PAWP \geq 15$ mmHg). The area under ROC curve for CMR to detect $PVR \geq 3$ UW was 0.57 for $PAWP < 15$ mmHg and 0.61 for $PAWP \geq 15$ mmHg.
- *Cox regression*: 26 (24.10%) patients suffered a new hospitalization for AHF and 27 patients (25.00%) died. The dTPG (HR: 1.4, 95% CI: 1.07 – 1.54, $p < 0.01$) and cardiac output (CO) (HR: 0.45, 95% CI: 0.21 - 0.93, $p < 0.01$) were independently associated with MACE. The PVR_{RHC} was the only independent predictor of cardiovascular death (HR: 1.57, 95% CI 1.02 – 2.42, $p=0.04$).

Discussion:

The non-invasive RMC model cannot accurately estimate PVR in patients with AHF, not even if the correlation between PVR_{RHC} and PVR_{CMR} is analyzed according to hemodynamic subgroup ($PAWP <$ or ≥ 15 mmHg).

This non-invasive model has little power to accurately discriminate increased PVR values (≥ 3 WU) in a specific group of patients with AHF according to hemodynamic subgroup ($PAWP <$ or ≥ 15 mmHg).

The only predictor variables of major adverse cardiovascular events were obtained by RHC (PVR, cardiac output and diastolic transpulmonary gradient)

In addition, we have observed that PVR_{CMR} overestimate PVR in patients with AHF.

Conclusions:

At present, there are still no non-invasive models that are precise enough to be able to replace an invasive technique such as RHC. It would be advisable to carry out new studies in patients with AHF to confirm our results and continue the search for new formulas for the precise measurement of PVR by CMR. New advances in this field could be very beneficial for patients with HF in terms of treatment and prognosis.

4. Introducción.

4.1 Definición de hipertensión pulmonar.

La hipertensión pulmonar (HP) es el resultado de un trastorno fisiopatológico que se caracteriza por el aumento de la presión arterial pulmonar media (PAPm) y cuya definición actual ha sido producto de diversas modificaciones a partir de diferentes estudios y consensos realizados hasta la fecha (1).

Inicialmente, en 1973, durante el 1er *World Symposium on Pulmonary Hypertension* (WSPH) organizado por la Organización Mundial de la Salud se llegó a definir la HP como aquella patología que presenta un aumento de la PAPm mayor o igual a 25 mmHg, aunque en el informe elaborado durante este primer WSPH se reconoció que el límite de PAPm se definió de forma arbitraria (1). Esta definición de la HP se ha mantenido vigente hasta el último consenso celebrado en 2018 (1,2).

En 2018 y durante el 6º WSPH, se han producido cambios relevantes tanto en la definición como en la clasificación clínica de la HP (1,2). En primer lugar, destaca una reducción del valor de PAPm definido para establecer el diagnóstico de tal forma que una PAPm > 20 mmHg se considera HP (1,2). En segundo lugar, se reafirma el valor de la resistencia vascular pulmonar (RVP) como criterio tanto para la definición como para la clasificación hemodinámica de la HP (1,2).

La RVP, se considera un marcador de remodelado vascular arteriolar pulmonar y se correlaciona con la aparición y causa de la HP (1). Por tanto, una correcta medición de la RVP es clave para determinar su etiología (1, 2).

4.2 Prevalencia.

La HP constituye en la actualidad un importante problema de salud mundial (1). Las estimaciones actuales sugieren una prevalencia aproximada del 1% en la población mundial y pueden aumentar hasta un 10% en personas mayores de 65 años. La HP secundaria a cardiopatía izquierda (HP-CI), es en la actualidad la causa más frecuente de HP tanto en nuestro medio como a nivel mundial (1).

4.3 Clasificación.

La clasificación clínica de la HP pretende agrupar las distintas etiologías de HP en diferentes grupos clínicos (1-5) en base a una similitud en los mecanismos

fisiopatológicos que la producen, la presentación clínica, las características hemodinámicas y su manejo terapéutico (1).

En la tabla 1 se muestra una clasificación actualizada de los diferentes grupos clínicos de HP en niños y adultos (1,2).

Tabla 1. Clasificación actualizada de los grupos clínicos de la HP, en niños y adultos (1,2)

| Clasificación clínica actualizada de la HP | |
|---|---|
| Grupo 1. HAP | |
| 1.1. | HAP Idiopática. |
| 1.2. | HAP Hereditaria. |
| 1.3. | HAP Inducida por fármacos y toxinas. |
| 1.4. | HAP asociada a: |
| 1.4.1. | Enfermedad del tejido conjuntivo |
| 1.4.2. | Infección por VIH |
| 1.4.3. | Hipertensión portal. |
| 1.4.4. | Cardiopatías congénitas. |
| 1.4.5. | Esquistosomiasis. |
| 1.5. | HAP con respuesta a largo plazo a los bloqueadores de los canales de calcio. |
| 1.6. | HAP con características evidentes de compromiso venoso/capilar. |
| 1.7. | Síndrome de hipertensión persistente del recién nacido. |
| Grupo 2. HP secundaria a cardiopatía izquierda (HP-CI) | |
| 2.1. | HP por insuficiencia cardiaca con FEVI conservada (FEVIc). |
| 2.2. | HP por insuficiencia cardiaca con FEVI reducida (FEVIr). |
| 2.3. | Valvulopatías. |
| 2.4. | Enfermedades cardiovasculares congénitas/adquiridas que conducen a HP poscapilar. |
| Grupo 3. HP por enfermedades pulmonares y/o hipoxia. | |
| 3.1. | Enfermedad pulmonar obstructiva. |
| 3.2. | Enfermedad pulmonar restrictiva. |
| 3.3. | Otra enfermedad pulmonar con patrón mixto restrictivo/obstructivo. |
| 3.4. | Hipoxia sin enfermedad pulmonar. |
| 3.5. | Trastornos pulmonares del desarrollo. |
| Grupo 4. HP por obstrucción de la arteria pulmonar. | |
| 1.1. | Tromboembólica crónica. |
| 1.2. | Otras obstrucciones de la arteria pulmonar. |
| Grupo 5. HP con mecanismos poco claros y/o multifactoriales. | |
| 5.1. | Trastornos hematológicos. |
| 5.2. | Trastornos sistémicos y metabólicos. |
| 5.3. | Otros (mediastinitis fibrosante, insuficiencia renal crónica) |
| 5.4. | Cardiopatías congénitas complejas. |

HP hipertensión pulmonar, HAP hipertensión arterial pulmonar

Por otra parte, también es importante destacar la clasificación hemodinámica de la HP, que se basa exclusivamente en la información obtenida directamente del cateterismo cardíaco derecho (CCD) (1), siendo a día de hoy la técnica de

referencia para el diagnóstico de HP (1-4,7,8). La clasificación hemodinámica junto con los grupos clínicos descritos en la clasificación clínica de la tabla 1, se muestra de manera resumida en la tabla 2 (1,2).

Tabla 2. Definiciones, características y grupos clínicos de la HP (1,2).

| Definiciones | | Características | Grupos Clínicos |
|---------------|--------------------------------|--|--|
| HP Precapilar | | PAPm > 20mmHg PEP ≤ 15mmHg RVP ≥ 3UW | 1. HAP 3. HP por enfermedades pulmonares y/o hipoxia. 4. HP por obstrucción de la arteria pulmonar. 5. HP con mecanismos poco claros y/o multifactoriales |
| HP Poscapilar | HP Poscapilar aislada | PAPm > 20mmHg PEP > 15mmHg RVP < 3UW | 2. HP secundaria a cardiopatía izquierda (HP-CI) 5. HP con mecanismos poco claros y/o multifactoriales |
| | HP poscapilar combinada (HPpc) | PAPm > 20mmHg PEP > 15mmHg RVP ≥ 3UW | 2. HP secundaria a cardiopatía izquierda (HP-CI) 5. HP con mecanismos poco claros y/o multifactoriales |

HP hipertensión pulmonar, PAPm presión arterial pulmonar media, PEP presión de enclavamiento pulmonar, RVP resistencia vascular pulmonar, UW unidades Wood

Atendiendo a la clasificación hemodinámica, podemos definir la HP en dos grandes grupos: 1º) HP precapilar, en la que las presiones de llenado del ventrículo izquierdo (VI) son normales, es decir, la presión de enclavamiento pulmonar (PEP) es menor o igual a 15 mmHg y las RVP ≥ 3 unidades Wood (UW) (1,2). 2º) HP poscapilar caracterizada por un aumento de las presiones de llenado del VI (PEP > 15 mmHg) (1,2). La HP poscapilar se podrá clasificar a su vez en poscapilar aislada (si la RVP < 3 UW), y poscapilar combinada (HPpc), cuando la RVP ≥ 3 UW (1,2).

4.4 Diagnóstico.

Durante el proceso diagnóstico de la HP va a ser de gran importancia la clínica del paciente, así como las pruebas diagnósticas que se realicen para la confirmación de esta patología (1). Los síntomas clínicos iniciales más frecuentes son la disnea de esfuerzo, la disminución de la tolerancia al ejercicio y la astenia, apareciendo síntomas en reposo en fases avanzadas. Entre las

pruebas diagnósticas de imagen destacan el ecocardiograma transtorácico (ETT), el CCD y la resonancia magnética cardíaca (RMC) (1,4,7).

El ETT es una prueba diagnóstica no invasiva, considerada de primera elección en el diagnóstico de la HP (1). Estima la presión arterial pulmonar sistólica (PAPs) a partir del análisis de la velocidad pico de la regurgitación tricúspidea. Además, permite la valoración de signos indirectos de HP como son, la dilatación del tronco pulmonar, la dilatación y/o disfunción de ventrículo derecho (VD) o alteraciones del flujo pulmonar con el modo Doppler (1). Sin embargo, la estimación de la RVP mediante ETT no se acepta ampliamente debido a la existencia de datos contradictorios y poca concordancia con los obtenidos con el CCD (7).

La RMC se ha convertido en la técnica de imagen no invasiva de referencia para evaluar la hemodinámica de la circulación pulmonar. Se trata de la técnica de elección para estudiar el tamaño, morfología y función del VD y la arteria pulmonar (AP) (1, 7). Algunos estudios recientes han mostrado una correlación significativa entre varios parámetros de RVP obtenidos por CCD y RMC (7, 28-32).

Sin embargo, el CCD continúa siendo la técnica de elección para el diagnóstico de HP. Aunque se trata de una técnica con baja tasa de complicaciones y mortalidad, es una técnica incómoda para el paciente y que requiere de exposición a la radiación (7).

4.5 Hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatía izquierda.

La HP es una complicación muy común en la cardiopatía izquierda (CI), constituye el grupo clínico 2 de la clasificación de HP (1-3) siendo la forma más frecuente de HP y representando aproximadamente el 48-80% de todos los casos (1).

La HP secundaria a cardiopatía izquierda (HP-CI) (tabla 3) se produce por una transmisión pasiva de las presiones de llenado elevadas del lado izquierdo, específicamente por el aumento mantenido en la presión de la aurícula izquierda (AI) (1,3). La HP-CI es más común en aquellos pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) con fracción de eyección conservada (FEVlc), es decir, una de FEVI \geq 50% (1,4).

Tabla 3. Grupo 2 de la clasificación clínica de la HP (1,2).

2. HP secundaria a cardiopatía izquierda (HP-CI)

2.1 HP por insuficiencia cardíaca con FEVI conservada (FEVIc).

2.2 HP por insuficiencia cardíaca con FEVI reducida (FEVIr).

2.3 Valvulopatías.

2.4 Enfermedades cardiovasculares congénitas/adquiridas que conducen a HP poscapilar.

FEVI fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HP hipertensión pulmonar

La definición hemodinámica de esta entidad (HP-CI, grupo 2) implica, por tanto, la existencia de presiones de llenado de las cámaras cardíacas izquierdas elevadas y esto se refleja en determinaciones de la PEP por encima de 15 mmHg (1), es decir, esta entidad se desarrolla principalmente debido a una transmisión inversa y pasiva de las presiones de llenado del lado izquierdo, que de forma retrógrada acaban aumentando la presión de la circulación pulmonar (4). En la mayoría de los pacientes se produce un incremento proporcional de la PAPm con respecto a las presiones de llenado izquierdas, de forma que la RVP se mantiene por debajo de las 3 UW (HP poscapilar aislada) (1). Sin embargo, un porcentaje estimado entre un 25% y un 33% de los pacientes presentan valores de RVP superiores a 3 UW (HPpc), consecuencia de la activación de mecanismos de vasoconstricción y seguidos de un remodelado vascular pulmonar (1). Como en toda HP, la elevación mantenida de presión en la circulación pulmonar acaba ocasionando una disfunción del VD que conlleva una elevada morbimortalidad para el paciente (3,4).

4.6 Papel pronóstico de la resistencia vascular pulmonar.

Existen diferentes parámetros hemodinámicos que tienen importancia pronóstica en la HP-CI: la elevación de la PEP, la PAPm, la RVP, así como un diámetro reducido de la AP (4). Sin embargo, se ha demostrado que una RVP elevada > 3 UW (HPpc) se asocia con un aumento de la mortalidad en pacientes con IC. De ahí, que una medición precisa de la RVP sea de vital importancia en estos pacientes, ya que se encuentra en relación directa con el pronóstico (2). Por tanto, la RVP tiene importantes implicaciones en la evolución de la HP-CI y su pronóstico, y actualmente el método de referencia para la cuantificación de la RVP requiere una técnica invasiva y no exenta de riesgos, el CCD (7).

Rumiz et al. (8), recientemente analizaron la correlación existente entre la RVP obtenida mediante el método invasivo y de referencia en la actualidad (RVP_{CCD}) y la RVP obtenida mediante el método no invasivo (RVP_{RMC}). Para ello, utilizaron un modelo no invasivo para el cálculo de RVP_{RMC} propuesto por García-Álvarez et al. (7). La fórmula propuesta por García-Álvarez et al (7) para el cálculo de estas RVP fue: $RVP = 19,38 - (4,62 \times \text{Ln velocidad media de AP en cm/s}) - (0,08 \times \text{FEVD})$. El estudio de Rumiz et al. (8) se centró en una población específica de pacientes que habían sido hospitalizados por insuficiencia cardíaca aguda (ICA) y con probabilidad de padecer HP-CI.

Los resultados obtenidos en dicha publicación (8) no reflejaron una buena correlación entre RVP_{CCD} y RVP_{RMC} en un grupo específico de pacientes con ICA aun analizando a la población del estudio estratificada por subgrupos según la mediana obtenida de la fracción de eyección del VI (FEVI) $<30\%$ o $\geq 30\%$ y la fracción de eyección del VD deprimida (FEVDd) o conservada (FEVDc). Se observó, además, una mala precisión diagnóstica del modelo no invasivo para la detección de RVP aumentadas (≥ 3 UW) en esta población de pacientes mencionada.

En este trabajo fin de grado (TFG), nos proponemos realizar un nuevo subanálisis de este estudio, para ello, utilizaremos la base de datos obtenida entre 2015-2019 de la cohortes que se realizó en el estudio de Rumiz et al. (8).

4.7 Justificación del problema.

La CI representa con diferencia la causa más común de HP, y la medición precisa de RVP es de gran importancia para conocer si en estos pacientes existe un componente precapilar añadido (1-4), es decir, si los pacientes presentan una HPpc. Debido a que el CCD (técnica de referencia aceptada en la actualidad para el cálculo de RVP), no está exenta de complicaciones perioperatorias y para su realización es necesaria la exposición a la radiación, existe un interés creciente en la evaluación de la HP mediante procedimientos no invasivos como son la ETT y la RMC (7, 8). La determinación de RVP, además de clasificar la HP (que es fundamental para el tratamiento y pronóstico del paciente), es de gran importancia en la práctica clínica para identificar pacientes que puedan ser candidatos para trasplante cardíaco o que puedan beneficiarse de terapias como

la asistencia ventricular izquierda, una terapia puente al trasplante cardíaco (9). Es de vital importancia identificar a estos pacientes con RVP aumentada ya que una RVP muy elevada antes del trasplante se ha relacionado con efectos adversos, como la fibrilación auricular (FA) y muerte temprana después del trasplante cardíaco (10).

Hasta la fecha, se han realizado numerosos estudios con propuestas de modelos no invasivos tanto para el cálculo de RVP mediante ETT (RVP_{ETT}) (11-18) como para el cálculo de RVP_{RMC} (19-24). En estos estudios señalados (11-24), observamos ciertas limitaciones con resultados no concluyentes o contradictorios y, por tanto, es poco recomendable el uso de estos modelos no invasivos propuestos para el cálculo de RVP en pacientes con IC. Entre las limitaciones observadas en estos estudios destacamos los amplios límites de concordancia obtenidos, resultados con asociaciones no significativas, la existencia de variabilidad a medida que la RVP aumenta, tamaño de muestra pequeño, pacientes pertenecientes a un único centro, cohortes retrospectivas, o porque los resultados han sido validados en una población con predominancia de hipertensión arterial pulmonar (HAP) del grupo 1, es decir, HP precapilar, y cuyos resultados no deberían extrapolarse a una población específica de IC.

Los resultados del reciente estudio de Rumiz et al. (8) arrojaron una correlación débil entre RVP_{CCD} y RVP_{RMC} con amplios límites de concordancia ($r= 0.21$, p -valor = 0.02, sesgo medio: -1.7; límites de concordancia del 95%: -10.02 y 6.60 UW), nula correlación entre estas variables al valorar los subgrupos estudiados según: 1. Mediana de la FEVI < 30% o FEVI \geq 30% ($r= 0,11$, p -valor= 0,40 y $r= 0,29$, p -valor= 0,02, respectivamente). 2. FEVDc o FEVDd ($r=0,17$, p -valor= 0,22 y $r= 0,21$, p -valor= 0,09, respectivamente), y mala precisión diagnóstica para la detección de RVP aumentadas (AUC: 0,57, IC del 95%: 0,47-0,68). Aunque los resultados del estudio de Rumiz et al. (8) arrojan resultados poco esperanzadores en la utilidad del modelo no invasivo propuesto por García-Álvarez et al. (7) cuando se aplica en una población de pacientes con IC, pensamos que existen algunas cuestiones no valoradas en el estudio inicial. En este TFG nos disponemos a realizar un subanálisis de este estudio con la intención de que pueda arrojar información sobre si el modelo no invasivo de García-Álvarez (7) podría aplicarse en pacientes con IC con unas características hemodinámicas específicas. ¿Podría tener correlación la RVP_{CCD} y la RVP_{RMC}

obtenida con este modelo si realizamos una correlación de Spearman según el grado de congestión pulmonar?, ¿Qué variables obtenidas en esta población de ICA definida por las actuales guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología (25) (Anexo 1) y estudiada por Rumiz et al. (8) podrían tener valor pronóstico en relación a la mortalidad de causa cardíaca y reingreso por IC en estos pacientes durante su seguimiento?

5. Hipótesis.

Nosotros especulamos que el modelo no invasivo de García-Álvarez et al (7) cuya formula $RVP = 19,38 - (4,62 \times \text{Ln velocidad media de AP en cm/s}) - (0,08 \times \text{FEVD})$, aplicado en una población de pacientes con ICA, carece de buena correlación frente al modelo estándar o técnica de referencia (CCD) independientemente de la PEP que presenten los pacientes con ICA. Además, sospechamos que las variables obtenidas mediante CCD son útiles como predictoras pronóstico del reingreso por IC o muerte de causa cardiovascular de los pacientes con ICA durante su seguimiento en comparación con las variables obtenidas por RMC.

6. Objetivos.

- Determinar la correlación existente entre CCD y el modelo no invasivo de RMC para el cálculo de RVP en función de los subgrupos según el valor de la PEP (normal si <15 mmHg, aumentada si ≥ 15 mmHg).
- Determinar los factores predictores de reingreso por IC o muerte de causa cardíaca durante el seguimiento de la población del estudio.

7. Material y métodos.

7.1 Población del estudio.

En el estudio de Rumiz et al. (8) se realizó un estudio observacional prospectivo que incluyó un total de 154 pacientes que habían sido ingresados en el Hospital General Universitario de Valencia con diagnóstico de ICA entre febrero de 2015 y mayo de 2019. Como criterios de inclusión se tuvo en consideración a aquellos pacientes con diagnóstico de ICA a los que se les iba a someter a un CCD y a una RMC durante su ingreso hospitalario (8). Ambas técnicas (CCD y RMC) se

realizaron tras un tratamiento médico óptimo, es decir, cuando se había logrado alcanzar la estabilidad hemodinámica y la mejoría de la congestión en los pacientes del estudio, producida por evolución natural de la ICA (8).

La presencia de ICA se definió según las actuales guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (25), como el inicio rápido o el empeoramiento de los síntomas y/o signos clínicos de IC, es decir, IC como episodio agudo inicial o una reagudización de una IC crónica. Se excluyeron del estudio a aquellos pacientes con cardiopatía congénita (n = 12), a aquellos con enfermedad valvular orgánica (n = 14) y a aquellos pacientes a los que se les había realizado un CCD y una RMC con 6h de diferencia entre ambas pruebas (n = 20), es decir, se excluyeron un 46. El número total de pacientes del estudio finalmente fue n = 108 (8).

Los participantes del estudio firmaron el consentimiento informado y el Comité ético de investigación clínica o comité de ética local, aprobó el estudio (8).

Para poder realizar un subanálisis del estudio inicial (8) para este TFG, en primer lugar, se clasificó a los pacientes según la PEP (PEP normal si < 15 mmHg, PEP aumentada si ≥ 15 mmHg). Se registraron los eventos cardíacos adversos (muerte de causa cardiovascular y reingreso por insuficiencia cardíaca) durante el seguimiento a partir de la revisión de la historia clínica electrónica.

7.2 Resonancia magnética cardíaca

El sistema que se utilizó para realizar la RMC a los pacientes pertenecientes al estudio de Rumiz et al. (8) fue un sistema Siemens de 1,5 T (Magnetom Sonata). Las imágenes se analizaron por un único cardiólogo especializado en imagen cardíaca mediante el software Argus (Siemens) (8).

La fracción de eyección y los volúmenes ventriculares de los pacientes que fueron incluidos en el estudio de Rumiz et al. (8) se calcularon usando el método Simpson y los valores obtenidos mediante este método se ajustaron al área de superficie corporal (también la del área de la AP). Además, el área y el flujo de la AP, el cálculo de las velocidades máxima y promedio durante el ciclo cardíaco completo, las áreas mínima y máxima y el volumen anterógrado neto de la AP se estimaron a partir de imágenes de la sección transversal de la AP (8).

La RVP se calculó utilizando el modelo propuesto por García-Álvarez et al. (7), es decir, $RVP \text{ (en UW)} = 19,38 - (4,62 \times \text{Ln velocidad media de AP en cm/s}) - (0,08 \times \text{FEVD})$.

7.3 Cateterismo cardíaco derecho

El CCD se realizó con un catéter Swan-Ganz de calibre 7F (French) con acceso femoral o braquial y se realizó siempre tras tratamiento diurético óptimo y control de la frecuencia cardíaca (FC) en aquellos pacientes con fibrilación auricular (FA). La presión media de la aurícula derecha (AD); PAPs, presión arterial pulmonar diastólica (PAPd) y PAPm; presión sistólica (PsVD), media (PmVD) y diastólica del VD (PdVD) y la PEP se registraron todas ellas durante la espiración final (8). La PEP se midió a 130-160 ms después del inicio del QRS (y antes de la onda v en pacientes con FA). El gasto cardíaco (GC) se determinó como la media de tres mediciones utilizando el método de termodilución (8).

Por otra parte, ante la presencia de una insuficiencia tricuspídea significativa se utilizó el método de Fick. El gradiente transpulmonar (GTP) se calculó restando la PEP a la PAPm, y la RVP como el GTP dividido entre el GC del VD (expresada en UW). El diagnóstico de HP-CI se estableció cuando la PAPm era > 20 mmHg y la PEP > 15 mmHg, según criterios diagnósticos recientes de HP (1,2) y el aumento de la RVP se definió cuando $RVP \geq 3$ UW (8).

7.4 Análisis estadístico.

Las variables continuas se expresaron como mediana \pm rango intercuartílico (IQR) y las variables discretas se presentaron como frecuencia y porcentajes.

Las variables continuas se analizaron mediante test de la t de Student y las variables categóricas mediante el test de Chi-Cuadrado.

Las correlaciones entre RVP_{CCD} y RVP_{RMC} para los subgrupos asignados en función de la PEP (normal si < 15 mmHg, aumentada si ≥ 15 mmHg), han sido evaluadas mediante correlación de Spearman. Un valor de $p < 0,05$ se ha considerado estadísticamente significativo. Por otra parte, las curvas de características operativas del receptor (ROC) se han construido para determinar la precisión diagnóstica del modelo no invasivo para discriminar RVP aumentadas (≥ 3 UW) cuando este modelo se aplica en la población de pacientes con ICA y clasificada por subgrupos según el valor de la PEP obtenida por CCD.

El área por debajo de la curva ROC $\leq 0,5$ indica que no hay utilidad diagnóstica e importancia de la prueba. Cuanto más cerca esté el área de 1.0, mayor será la utilidad diagnóstica y la importancia de la misma.

Se utilizó una regresión de Cox (análisis multivariante) para evaluar las variables predictoras de eventos cardíacos adversos mayores (mortalidad de causa cardíaca y reingreso por IC).

Para el análisis estadístico se ha utilizado el software STATA versión 14.1.

Para obtener más detalles en relación a los materiales y métodos empleados en el estudio inicial, se aconseja acudir a la publicación de Rumiz et al. (8).

8. Resultados.

8.1. Características basales

De nuestra cohorte inicial de 108 pacientes, 81 (75%) pacientes presentaron una PEP aumentada (≥ 15 mmHg) y 27 (25%) pacientes, una PEP normal (< 15 mmHg).

En la tabla 4 se muestran las características basales de nuestra población de estudio en función del subgrupo PEP normal o aumentada.

Los pacientes con PEP normal (< 15 mmHg) fueron significativamente mayores: 72 años (IQR 65 – 79), p-valor: 0,01.

Los pacientes con una PEP normal (< 15 mmHg) mostraron mayor tendencia a la cardiopatía isquémica (14,81%), la enfermedad renal crónica (29,63%) y una probabilidad ligeramente mayor de pertenecer al sexo femenino (76%) frente al otro subgrupo (PEP ≥ 15 mmHg), aunque sin alcanzar la significación estadística para estas variables.

Por otra parte, los pacientes con una PEP aumentada (≥ 15 mmHg) mostraron una mayor tendencia a presentar FA (42,86%), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (23,75%) y una probabilidad ligeramente menor que el otro subgrupo de pacientes de pertenecer al sexo femenino (65,78%), aunque sin alcanzar tampoco la significación estadística para estas variables.

Tabla 4. Características basales de la población estratificadas según PEP

| Características basales | PEP < 15 mmHg (n=27) | PEP ≥ 15 mmHg (n=81) | p-Valor |
|--|-------------------------|-------------------------|---------|
| Edad, años | 72 (65 – 79) | 64,50 (56,50 – 73) | 0,01 |
| Sexo femenino, n (%) | 19 (76) | 51 (65,38) | 0,32 |
| Hipertensión arterial, n (%) | 17 (62,96) | 52 (64,20) | 0,91 |
| Diabetes Mellitus, n (%) | 10 (37,04) | 29 (36,25) | 0,84 |
| Dislipemia, n (%) | 12 (44,44) | 37 (45,68) | 0,91 |
| Fumadores, n (%) | 6 (22,22) | 23 (28,75) | 0,51 |
| Cardiopatía Isquémica, n (%) | 4 (14,81) | 6 (7,50) | 0,26 |
| Fibrilación auricular, n (%) | 5 (20,83) | 33 (42,86) | 0,05 |
| Enfermedad renal crónica ^a , n (%) | 8 (29,63) | 11 (13,75) | 0,06 |
| Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, n (%) | 3 (11,54) | 19 (23,75) | 0,18 |

PEP presión de enclavamiento pulmonar

A continuación, en la tabla 5 se muestran las características hemodinámicas obtenidas por CCD y RMC de nuestra población de estudio en función del subgrupo PEP normal o PEP aumentada.

Tabla 5. Variables hemodinámicas obtenidas por CCD y RMC de la población del estudio.

| Características CCD | PEP < 15 mmHg (n=27) | PEP ≥ 15 mmHg (n=81) | p-Valor |
|--|-------------------------|-------------------------|---------|
| Presión AD, mmHg | 5 (4 - 7) | 12 (9 – 15) | <0,01 |
| Presión VD sistólica, mmHg | 33 (25 – 40) | 47,50 (40 – 66) | <0,01 |
| Presión VD diastólica, mmHg | 2 (0 – 4,50) | 5 (3 – 10) | 0,03 |
| Presión VD media, mmHg | 5 (4 – 8) | 14 (10 – 19) | <0,01 |
| Presión arterial pulmonar sistólica, mmHg | 33 (25 – 39) | 45 (39 – 58) | <0,01 |
| Presión arterial pulmonar diastólica, mmHg | 12 (8 – 15) | 22 (18 – 26) | <0,01 |
| Presión arterial pulmonar media, mmHg | 18 (14 – 22) | 32 (28 – 41) | <0,01 |
| Gasto Cardíaco, l/min | 3,50 (3,20 - 4,80) | 3,90 (3,70 - 5) | 0,40 |
| Gradiente transpulmonar sistólico, mmHg | 8 (5 – 10) | 12 (7 – 16) | 0,03 |
| Gradiente transpulmonar diastólico, mmHg | 3.50 (0 – 5) | 1 (0 – 3) | 0,38 |
| RVP, UW | 2 (1.50 – 3.57) | 2.55 (1.65 – 4.20) | 0,15 |
| RVP ≥3 UW, n (%) | 10 (37) | 33 (40) | 0,30 |

| Características RMC | PEP < 15 mmHg (n=27) | PEP ≥ 15 mmHg (n=81) | p-Valor |
|--|-------------------------|-------------------------|---------|
| Volumen Telediastólico VI, ml/m ² | 196 (153 – 210) | 131.50 (99 – 174) | 0,06 |
| Volumen Telesistólico VI, ml/m ² | 110 (99 – 121) | 99 (79 – 123) | 0,80 |
| Fracción Eyección VI, % | 28 (18 – 38) | 30 (21 – 42) | 0,38 |
| Volumen Telediastólico VD, ml/m ² | 59 (48 - 82) | 62 (51 – 86) | 0,40 |
| Volumen Telesistólico VD, ml/m ² | 32 (25 – 60) | 41 (27 – 65) | 0,32 |
| Fracción Eyección VD, % | 47 (40 – 58) | 39 (30 -51) | 0,06 |
| FEVDd, n (%) | 17 (62,96) | 39 (48,15) | 0,18 |
| Velocidad pico AP, cm/s | 64,92 (42,95 – 80,17) | 59,18 (46,77 – 80,82) | 0,41 |
| Velocidad media AP, cm/s | 11,31 (7,85 – 13,95) | 9,50 (7,70 – 13,50) | 0,49 |
| RVP, UW | 4 (1,82 – 6) | 5,48 (3,67 – 7) | 0,96 |
| RVP ≥3 UW, n (%) | 15 (55,55) | 52 (64,19) | 0,30 |

AD aurícula derecha, AP arteria pulmonar, FEVDd fracción de eyección del ventrículo derecho deprimida, RVP resistencias vasculares pulmonares, PEP presión de enclavamiento pulmonar, UW unidades Wood, VD ventrículo derecho, VI ventrículo izquierdo. ^a Tasa de filtración glomerular estimada <60 ml/min/1.73m² mediante la ecuación de Cockcroft-Gault.

8.2 Resonancia Magnética Cardíaca

Los pacientes que presentaron una PEP normal (<15 mmHg) mostraron mayor tendencia a unos valores de los volúmenes del VI, velocidades pico y media de la AP y una FEVD ligeramente más elevados, aunque sin llegar a alcanzar la significación estadística para estas variables.

Por otra parte, los pacientes que tenían una PEP aumentada (≥15 mmHg) mostraron una mayor tendencia a presentar FEVDd, unas RVP más elevadas y una mayor proporción de pacientes con RVP ≥3UW (aumentadas), aunque sin alcanzar tampoco la significación estadística para estas variables.

No se observaron diferencias en el resto de las variables de RMC.

8.3 Cateterismo cardíaco derecho.

Los pacientes que tuvieron una PEP normal (<15 mmHg) mostraron mayor tendencia a presentar unos valores mayores del GTP diastólico (GTPd), aunque no llegaron a alcanzar la significación estadística.

Por otra parte, los pacientes con una PEP aumentada (≥ 15 mmHg) tenían una mayor presión de AD, de la PsVD, la PdVD y la PmVD, de la PAPs, PAPd, PAPm y del GTP sistólico (GTPs). La RVP fue ligeramente superior para este subgrupo presentando a su vez una mayor proporción de pacientes con RVP ≥ 3 UW.

No se observaron diferencias en el resto de las variables de CCD.

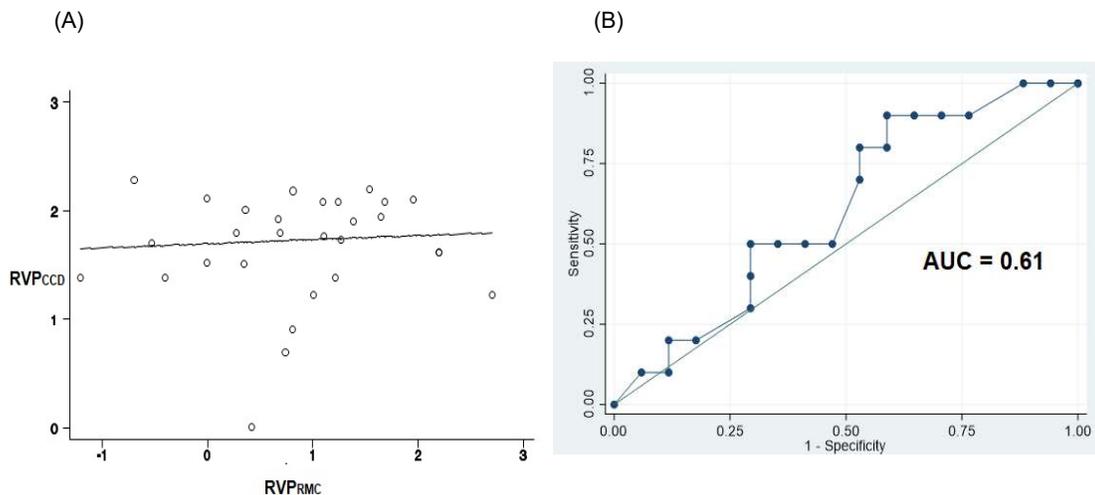
8.4 Correlación entre RMC y CCD cuando PEP < 15 mmHg

La población de este estudio no muestra una correlación significativa entre RVP_{CCD} (técnica invasiva) y RVP_{RMC} (técnica no invasiva) en el subgrupo PEP < 15 mmHg ($r=0,26$, $p=0,17$). La representación de estos resultados se muestra en la Figura 1.A

El área por debajo de la curva ROC para que RMC detecte RVP ≥ 3 UW cuando la PEP < 15 mmHg fue de 0,61. La representación de estos resultados se muestra en la Figura 1.B

Figura 1. (A) Correlación entre RVP_{CCD} y RVP_{RMC} cuando PEP < 15 mmHg (B) Área bajo la curva con un intervalo de confianza del 95% que valora la precisión diagnóstica para detectar RVP aumentadas cuando PEP < 15 mmHg.

ROC características operativas del receptor, RVP_{CCD} resistencia vascular pulmonar evaluada por CCD, RVP_{RMC} resistencia vascular pulmonar evaluada por RMC.



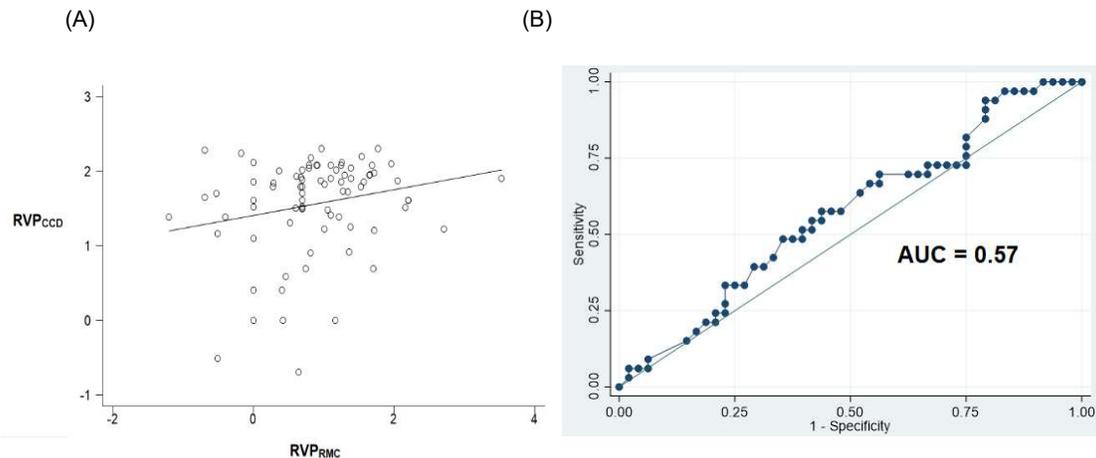
8.5 Correlación entre RMC y CCD cuando PEP ≥ 15 mmHg

La población de este estudio tampoco muestra una correlación significativa entre RVP_{CCD} (técnica invasiva) y RVP_{RMC} (técnica no invasiva) en el subgrupo PEP ≥ 15 mmHg ($r=0,18$, $p=0,10$). La representación de estos resultados se muestra en la Figura 2.A

El área por debajo de la curva ROC para que RMC detecte $RVP \geq 3$ UW cuando la PEP ≥ 15 mmHg fue de 0,57. La representación de estos resultados se muestra en la Figura 2.B

Figura 2. (A) Correlación entre RVP_{CCD} y RVP_{RMC} cuando PEP ≥ 15 mmHg (B) Área bajo la curva con un intervalo de confianza del 95% que valora la precisión diagnóstica para detectar RVP aumentadas cuando PEP > 15 mmHg.

ROC características operativas del receptor, RVP_{CCD} resistencia vascular pulmonar evaluada por CCD, RVP_{RMC} resistencia vascular pulmonar evaluada por RMC.



8.6 Eventos Adversos Cardiovasculares Mayores (MACE) durante el seguimiento.

Durante una mediana de seguimiento de 43 ± 12 meses, 26 (24,1%) pacientes sufrieron una nueva hospitalización por ICA y 27 (25%) pacientes fallecieron. Después de un análisis multivariante, el GTPd (HR: 1,4, IC 95%: 1,07 – 1,54, $p<0,01$) y el GC (HR: 0,45 IC 95%: 0,21 - 0,93, $p<0,01$) se asociaron de manera independiente a un mayor riesgo de reingreso por IC y/o muerte de causa cardiaca.

La RVP_{CCD} fue el único predictor independiente de muerte cardiovascular (HR: 1,57 IC 95%. 1,02 - 2,42, p=0,04) mientras que ningún parámetro de RMC se asoció de manera independiente con efectos adversos cardiovasculares mayores durante el seguimiento.

9. Discusión.

Los resultados de este subanálisis junto con el estudio inicial de Rumiz et al. (8) sugieren:

En primer lugar, que el modelo no invasivo de RMC propuesto por García-Álvarez et al. (7) no puede estimar con precisión la RVP en pacientes con ICA, ni si quiera si se analiza la correlación existente entre RVP_{CCD} y RVP_{RMC} según los subgrupos hemodinámicos: 1. Mediana de la FEVI ($\geq 30\%$ o $< 30\%$), 2. FEVDc ($\geq 45\%$) o FEVDd ($< 45\%$) y 3. PEP normal (< 15 mmHg) o PEP aumentada (≥ 15 mmHg). Tras los resultados de este subanálisis (p-valor obtenido mediante el software estadístico STATA), observamos que no existe una correlación estadísticamente significativa si estratificamos a la población del estudio según la PEP ($r=0,26$, $p=0,17$ para PEP < 15 mmHg; $r=0,18$, $p=0,10$ para PEP ≥ 15 mmHg).

En segundo lugar, que este modelo no invasivo presenta un escaso poder para discriminar con precisión los valores aumentados de RVP (≥ 3 UW) en un grupo específico de pacientes con ICA, como refleja el valor del AUC obtenido tanto en el estudio de Rumiz et al. (8) como el obtenido en este subanálisis para el subgrupo hemodinámico según la PEP presentada en la población del estudio (0,57 para PEP ≥ 15 mmHg y 0,61 para PEP < 15 mmHg).

En tercer lugar, que en la regresión de Cox para el análisis multivariante tras el seguimiento de la población del estudio cuya mediana fue de 43 ± 12 meses, las únicas variables predictoras de MACE (reingreso por IC y muerte cardiovascular) han sido variables obtenidas mediante CCD, concretamente GTPd, GC y RVP_{CCD}. Existen algunos estudios (26, 27), como por ejemplo el estudio de Vanderpool et al. (26), en los que se han estudiado algunos de los marcadores predictores de reingreso y muerte de causa cardíaca en pacientes con HP-CI durante su seguimiento. En el caso del estudio de Vanderpool et al. (26), durante el seguimiento de la población de su estudio obtuvieron que a partir del CCD, la RVP, GTPs y el GTPd estuvieron asociados de manera independiente con la

mortalidad y nuevas hospitalizaciones por causas cardíacas, sin embargo, Sugimoto et al. (27), no encontraron asociación independiente entre el GTPd y los eventos adversos cardiovasculares durante el seguimiento de su población. En el caso de este subanálisis, en el que se han incluido además variables hemodinámicas de RMC, ninguna de las variables obtenidas por este método no invasivo ha sido predictora independiente de mortalidad cardiovascular y reingreso de los pacientes. Por tanto, el CCD se consideraría de mayor utilidad para predecir un reingreso por IC o muerte de causa cardíaca en una población con ICA.

Debido a que la HP-CI es la forma más común de la HP y que aparece con gran frecuencia en los pacientes con IC, con independencia del estado de FEVI que estos presenten (1), sigue siendo de gran importancia determinar con precisión la RVP de estos pacientes ya que esta variable actúa como un buen marcador pronóstico al asociarse a una mayor mortalidad y a un aumento de las hospitalizaciones (33,34). Hasta la fecha, ningún estudio ha demostrado que los modelos no invasivos propuestos, en el que también incluimos el modelo propuesto por García-Álvarez et al. (7), sean más precisos para valorar de forma precisa la RVP en pacientes con IC que el modelo invasivo considerado de referencia hoy en día (CCD).

En las dos últimas décadas, se han producido avances importantes respecto a las técnicas de imagen (ETT, medicina nuclear, tomografía axial computarizada, RM, imágenes moleculares...) y sus aplicaciones (35), sin embargo, estos avances no son suficientes para poder sustituir una técnica invasiva como es el CCD, capaz de clasificar con gran precisión la HP según los valores hemodinámicos que se obtienen de la PEP y la RVP. En la actualidad, las técnicas de imagen siguen siendo pruebas capaces de aportar información de gran valor añadido y de gran utilidad en el manejo del paciente con HP-CI, pero a nuestro leal saber y entender, no se han encontrado todavía fórmulas que permitan prescindir del CCD con total seguridad y sin margen de error.

García-Álvarez et al. (7) obtuvieron unos buenos resultados con la fórmula que propusieron: fuerte correlación entre RVP_{RMC} y RVP_{CCD} ($r=0,84$ y $p\text{-valor} < 0,01$), sesgo medio de $-0,54 \pm 2,80$ con límites de acuerdo de $-6,02$ a $4,94$ UW en el análisis de Bland-Altman y excelente capacidad para discriminar RVP aumentadas (AUC: 0,96 con IC del 95% de 0,92 a 0,99). La fórmula propuesta

la obtuvieron a partir de las variables que mejor correlación presentaron en la población estudiada en su cohorte (velocidad media de la AP y FEVD). Uno de los motivos por los que este modelo no ha mostrado buena correlación frente a RVP_{CCD} cuando se aplica en una población específica de pacientes con ICA es debido a que García-Álvarez et al. (7) no incluyeron en su fórmula alguna de las variables que reflejen las presiones intracavitarias izquierdas, variables que son esenciales en la fisiopatología de la HP-CI y que tal vez sea imprescindible contemplarlas en nuevos modelos no invasivos para la medición precisa de RVP en pacientes con IC. Por otra parte, el conjunto de la población estudiada en el estudio de García-Álvarez et al. (7) presentaba diferentes etiologías de HP, existiendo una clara predominancia de HAP, perteneciente al Grupo 1 (tabla 1) de la clasificación clínica de la HP. La población de García-Álvarez et al. (7) presentaba un total de 58 pacientes con HAP, es decir, el 58% de los pacientes totales, mientras que el Grupo 2 (HP-CI) tan solo representaba el 20% de la población total (17 pacientes en la cohorte de derivación y 3 pacientes en la cohorte de validación). Estos dos motivos podrían ser los principales para que tanto en los resultados del estudio de Rumiz et al. (8) como en los resultados de este subanálisis las RVP_{RMC} estén sobreestimadas cuando se aplican a una población con ICA (4 UW obtenidas por RMC en el subgrupo $PEP < 15\text{mmHg}$ frente a las 2 UW obtenidas por CCD y 5,48 UW obtenidas por RMC en el subgrupo $PEP \geq 15\text{ mmHg}$ frente a las 2,55 UW obtenidas por CCD). Esta sobreestimación en pacientes con ICA en realidad puede considerarse una inexactitud importante, ya que una RVP muy elevada (y sobreestimada en este caso) podría considerarse una contraindicación del trasplante cardíaco al existir evidencias científicas de un riesgo aumentado de FA y muerte temprana después del procedimiento (10).

Por tanto, tras este subanálisis, mantenemos, como en el estudio de Rumiz et al. (8), que este modelo no invasivo solo debería ser recomendado para la evaluación de RVP en pacientes con formas de HP precapilar, ya que no es capaz de discriminar la RVP aumentada en los pacientes con ICA y se debería actuar con mucha cautela a la hora de aplicar este método que sobreestima la RVP en esta población específica de pacientes.

Limitaciones del estudio:

Existen ciertas limitaciones a tener en cuenta a la hora de interpretar nuestros resultados, siendo muy similares a los del estudio de Rumiz et al. (8), ya que la base de datos con la que se ha realizado el subanálisis de este TFG pertenece a la población con la que se realizó la cohorte para el estudio de Rumiz et al. (8). En primer lugar, al tratarse de un estudio no aleatorizado y que se ha realizado en un único centro (Hospital General Universitario de Valencia), podría existir un sesgo específico debido a esto. Por otra parte, el modelo no invasivo fue validado y comparado con la técnica de referencia actual, el CCD. A pesar de que el CCD se realizó por 3 cardiólogos especializados en intervencionismo, podrían existir inexactitudes técnicas donde se incluye la cuantificación imprecisa de la PEP y el GC. La población del estudio por subgrupos según la PEP mostró unas medianas de RVP dentro de la normalidad (2 UW para PEP < 15 mmHg y 2,55 UW para PEP ≥15 mmHg), es decir, RVP < 3 UW, siendo esto representativo en pacientes con IC en un estadio inicial de HP-CI y, por tanto, es posible que se obtuviesen unas cifras más elevadas de RVP en una población de pacientes con ICA en un estado de HP más avanzado, por lo que los resultados de este estudio no deberían extrapolarse a una población de pacientes con IC crónica y/o avanzada. Además, todos los pacientes del estudio se evaluaron como consecuencia de la hospitalización por ICA, por lo que los resultados no deberían extrapolarse a una población de pacientes en fases estables de la enfermedad.

10. Conclusiones.

A partir de los resultados obtenidos en el estudio de Rumiz et al. (8) y los obtenidos en este subanálisis, se ha podido observar que la estimación de forma no invasiva mediante el modelo de RMC propuesto por García-Álvarez et al. (7) muestra una falta de precisión y fiabilidad en el cálculo de RVP. Nuestros resultados también reflejan una limitada capacidad discriminativa de valores de RVP aumentadas (≥3 UW) en nuestra población de estudio con ICA.

En la actualidad, y a nuestro leal entender y saber, no existen todavía modelos no invasivos lo suficientemente precisos para poder sustituir una técnica invasiva como es el CCD. Sin embargo, sería conveniente realizar nuevos estudios en pacientes con ICA que confirmen nuestros resultados y, en caso de llegar a las

mismas conclusiones, continuar con la búsqueda de nuevas fórmulas para la medición precisa de RVP mediante RMC. Nuevos avances en este campo podrían ser muy beneficiosos para los pacientes con IC en cuanto a su tratamiento y pronóstico.

11. Bibliografía.

1. Postigo A, Mombiela T, Bermejo J, Fernández-Avilés F. Hipertensión pulmonar. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. Octubre de 2021;13(41):2359-70.
2. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2019;53(1):1801913.
3. Vachiéry J-L, Tedford RJ, Rosenkranz S, Malazzini M, Lang I, Guazzi M, et al. Pulmonary hypertension due to left heart disease. *Eur. Respir. J.* 2019; 53:1801897
4. Rosenkranz S, Lang IM, Blindt R, Bonderman D, Bruch L, Diller GP, et al. Pulmonary hypertension associated with left heart disease: Updated Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2018. *Int. J. Cardiol.* 2018;272:53–62
5. Vega JDS, Luque MCA, Salinas GLA, Gómez JLZ. Actualización clínica: insuficiencia cardíaca, concepto y clasificación. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. Junio de 2021;13(35):2011-7.
6. Luque MCA, Vega JDS, Salinas GLA, Gómez JLZ. Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección ventricular preservada. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. Junio de 2021;13(35):2037-44.
7. García-Alvarez A, Fernández-Friera L, Mirelis JG, Sawit S, Nair A, Kallman J, et al. Non-invasive estimation of pulmonary vascular resistance with cardiac magnetic resonance. *Eur. Heart. J.* 2011;32(19):2438–45.
8. Rumiz E, Cubillos A, Vilar JV, García P, Berenguer A, Fácila L, et al. Inaccuracy of a non-invasive estimation of pulmonary vascular resistance assessed by cardiovascular magnetic resonance in heart failure patients. *Sci. Rep.* diciembre de 2021;11(1):16597.
9. Parker AM, Vilaro JR, Kazory A. The quest for noninvasive predictors of pulmonary vascular resistance in heart transplant candidates. *Pol. Arch. Intern. Med.* 29 de octubre de 2020;130(10):826-7.

10. Rivinius R, Helmschrott M, Ruhparwar A, Schmack B, Darche FF, Thomas D, et al. Elevated pre-transplant pulmonary vascular resistance is associated with early post-transplant atrial fibrillation and mortality. *ESC Heart Fail.* Febrero de 2020;7(1):177-88.
11. Haddad F, Zamanian R, Beraud AS, Schnittger I, Feinstein J, Peterson T, et al. A Novel Non-Invasive Method of Estimating Pulmonary Vascular Resistance in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* Mayo de 2009;22(5):523-9.
12. Abbas AE, Fortuin FD, Schiller NB, Appleton CP, Moreno CA, Lester SJ. A simple method for noninvasive estimation of pulmonary vascular resistance. *J. Am. Coll. Cardiol.* Marzo de 2003;41(6):1021-7.
13. Scapellato F, Temporelli PL, Eleuteri E, Corrà U, Imparato A, Giannuzzi P. Accurate noninvasive estimation of pulmonary vascular resistance by Doppler echocardiography in patients with chronic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* Junio de 2001;37(7):1813-9.
14. Abbas AE, Franey LM, Marwick T, Maeder MT, Kaye DM, Vlahos AP, et al. Noninvasive Assessment of Pulmonary Vascular Resistance by Doppler Echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* Octubre de 2013;26(10):1170-7.
15. Kouzu H, Nakatani S, Kyotani S, Kanzaki H, Nakanishi N, Kitakaze M. Noninvasive Estimation of Pulmonary Vascular Resistance by Doppler Echocardiography in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *Am. J. Cardiol.* Marzo de 2009;103(6):872-6.
16. Rajagopalan N, Simon MA, Suffoletto MS, Shah H, Edelman K, Mathier MA, et al. Noninvasive Estimation of Pulmonary Vascular Resistance in Pulmonary Hypertension. *Echocardiogr.* Mayo de 2009;26(5):489-94.
17. Venkateshvaran A, Hamade J, Kjellström B, Lund LH, Manouras A. Doppler estimates of pulmonary vascular resistance to phenotype pulmonary hypertension in heart failure. *Int J Cardiovasc Imaging.* Agosto de 2019;35(8):1465-72.
18. Kaga S, Mikami T, Murayama M, Okada K, Masauzi N, Nakabachi M, et al. A new method to estimate pulmonary vascular resistance using diastolic pulmonary artery-right ventricular pressure gradients derived from continuous-wave Doppler velocity measurements of pulmonary

- regurgitation. *Int J Cardiovasc Imaging*. Enero de 2017;33(1):31-8.
19. Rogers T, Ratnayaka K, Khan JM, Stine A, Schenke WH, Grant LP, et al. CMR fluoroscopy right heart catheterization for cardiac output and pulmonary vascular resistance: results in 102 patients. *J Cardiovasc Magn Reson*. Diciembre de 2017;19(1):54.
20. Kreitner KF, Wirth GM, Krummenauer F, Weber S, Pitton MB, Schneider J, et al. Noninvasive Assessment of Pulmonary Hemodynamics in Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension by High Temporal Resolution Phase-Contrast MRI: Correlation With Simultaneous Invasive Pressure Recordings. *Circ. Cardiovasc. Imaging*. Septiembre de 2013;6(5):722-9.
21. Swift AJ, Rajaram S, Hurdman J, Hill C, Davies C, Sproson TW, et al. Noninvasive Estimation of PA Pressure, Flow, and Resistance With CMR Imaging. *JACC: Cardiovasc. Imaging*. Octubre de 2013;6(10):1036-47.
22. Zhang Z, Wang M, Yang Z, Yang F, Li D, Yu T, et al. Noninvasive prediction of pulmonary artery pressure and vascular resistance by using cardiac magnetic resonance indices. *Int. J. Cardiol*. Enero de 2017;227:915-22.
23. Muthurangu V, Taylor A, Andriantsimiavona R, Hegde S, Miquel ME, Tulloh R, et al. Novel Method of Quantifying Pulmonary Vascular Resistance by Use of Simultaneous Invasive Pressure Monitoring and Phase-Contrast Magnetic Resonance Flow. *Circulation*. 17 de agosto de 2004;110(7):826-34.
24. Skrok J, Shehata ML, Mathai S, Girgis RE, Zaiman A, Mudd JO, et al. Pulmonary Arterial Hypertension: MR Imaging-derived First-Pass Bolus Kinetic Parameters Are Biomarkers for Pulmonary Hemodynamics, Cardiac Function, and Ventricular Remodeling. *Radiology*. Junio de 2012;263(3):678-87.
25. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 21 de septiembre de 2021;42(36):3599-726.
26. Vanderpool RR, Saul M, Nouraie M, Gladwin MT, Simon MA. Association Between Hemodynamic Markers of Pulmonary

- Hypertension and Outcomes in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JAMA Cardiol.* 1 de abril de 2018;3(4):298.
27. Sugimoto K, Yoshihisa A, Nakazato K, Yokokawa T, Misaka T, Oikawa M, et al. Significance of Pulmonary Vascular Resistance and Diastolic Pressure Gradient on the New Definition of Combined Post-Capillary Pulmonary Hypertension. *Int Heart J.* 28 de marzo de 2020;61(2):301-7.
28. Abolmaali N, Seitz U, Esmaeili A, Kock M, Radeloff D, Ackermann H, et al. Evaluation of a resistance-based model for the quantification of pulmonary arterial hypertension using MR flow measurements. *J Magn Reson Imaging.* Septiembre de 2007;26(3):646-53.
29. Sanz J, Kariisa M, Dellegrottaglie S, Prat-González S, Garcia MJ, Fuster V, et al. Evaluation of Pulmonary Artery Stiffness in Pulmonary Hypertension With Cardiac Magnetic Resonance. *JACC Cardiovasc. Imaging.* Marzo de 2009;2(3):286-95.
30. Bell A, Beerbaum P, Greil G, Hegde S, Toschke AM, Schaeffter T, et al. Noninvasive Assessment of Pulmonary Artery Flow and Resistance by Cardiac Magnetic Resonance in Congenital Heart Diseases With Unrestricted Left-to-Right Shunt. *JACC Cardiovasc. Imaging.* Noviembre de 2009;2(11):1285-91.
31. Mousseaux E, Tasu JP, Jolivet O, Simonneau G, Bittoun J, Gaux JC. Pulmonary Arterial Resistance: Noninvasive Measurement with Indexes of Pulmonary Flow Estimated at Velocity-encoded MR Imaging—Preliminary Experience. *Radiology.* Septiembre de 1999;212(3):896-902.
32. Kondo C, Caputo GR, Masui T, Foster E, O'Sullivan M, Stulberg MS, et al. Pulmonary hypertension: pulmonary flow quantification and flow profile analysis with velocity-encoded cine MR imaging. *Radiology.* Junio de 1992;183(3):751-8.
33. Caravita S, Dewachter C, Soranna D, Carolino S, Khaldi A, Zambon A, et al. Haemodynamics to predict outcome in pulmonary hypertension due to the left heart disease: A meta-analysis. *Eur. Respir J.* 2018;51(4):1702427 (2018)
34. Palazzini M, Dardi F, Manes A, Bacchi Reggiani ML, Gotti E, et al. Pulmonary hypertension due to left heart disease: analysis of survival

- according to the haemodynamic classification of the 2015 ESC/ERS guidelines and insights for future changes: Pulmonary hypertension due to left heart disease. *Eur Heart J.* Febrero de 2018;20(2):248-55.
35. Kiely DG, Levin DL, Hassoun PM, Ivy D, Jone P, Bwika J, et al. Statement on imaging and pulmonary hypertension from the Pulmonary Vascular Research Institute (PVRI). *Pulm circ.* Julio de 2019;9(3):1-32.
36. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J.* 1 de octubre de 2009;34(4):888-94.
37. Martínez-González M.A, Alonso A., López J. ¿Qué es una hazard ratio? Nociones de análisis de supervivencia. *Med. Clin. (Barc).* 2008;131(2):65-72.
38. Cerda J, Cifuentes L. Uso de curvas ROC en investigación clínica: Aspectos teórico-prácticos. *Rev. Chil. infectol.* Abril de 2012;29(2):138-41.
39. Charalampopoulos A, Lewis R, Hickey P, Durrington C, Elliot C, Condliffe R, et al. Pathophysiology and Diagnosis of Pulmonary Hypertension Due to Left Heart Disease. *Front. Med.* 6 de Junio de 2018;5:174.
40. Comentarios a la guía ESC 2021 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica. *Rev. Esp. Cardiol.* Junio de 2022;75(6):458-65.
41. Grignola JC, Domingo E. Conceptos básicos en circulación pulmonar. *Rev. Colomb. Cardiol.* Septiembre de 2017;24:3-10.
42. Cardemil F. Comparison analysis and applications of the Bland-Altman method: correlation or agreement? *Medwave.* 25 de enero de 2017;17(01):e6852-e6852.
43. Sahay S. Evaluation and classification of pulmonary arterial hypertension. *J. Thorac. Dis.* 2019;11(14):1789–99.
44. Wessels JN, de Man FS, Vonk Noordegraaf A. The use of magnetic resonance imaging in pulmonary hypertension: why are we still waiting?. *Eur. Respir. Rev.* 2020;29(156):200139.
45. Aryal SR, Sharifov OF, Lloyd SG. Emerging role of cardiovascular magnetic resonance imaging in the management of pulmonary

- hypertension. *Eur. Respir. Rev.* 2020;29(156):190138.
46. Alabed S, Shahin Y, Garg P, Alandejani F, Johns CS, Lewis RA, et al. Cardiac-MRI predicts clinical worsening and mortality in pulmonary arterial hypertension: A systematic review and meta-analysis. *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2021;14(5):931–42.
 47. Peacock AJ, Vonk Noordegraaf A. Cardiac magnetic resonance imaging in pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. Rev.* 2013;22(130):526–34.
 48. Ibrahim E-SH, White RD. Cardiovascular magnetic resonance for the assessment of pulmonary arterial hypertension: toward a comprehensive CMR exam. *Magn. Reson. Imaging.* 2012;30(8):1047–58.
 49. Tello K, Dalmer A, Vanderpool R, Ghofrani HA, Naeije R, Roller F, et al. Right ventricular function correlates of right atrial strain in pulmonary hypertension: a combined cardiac magnetic resonance and conductance catheter study. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2020;318(1):H156–64.
 50. Abe N, Kato M, Kono M, Fujieda Y, Ohira H, Tsujino I, et al. Right ventricular dimension index by cardiac magnetic resonance for prognostication in connective tissue diseases and pulmonary hypertension. *Rheumatology.* 2020;59(3):622–33.
 51. Habert P, Capron T, Hubert S, Bentatou Z, Bartoli A, Tradi F, et al. Quantification of right ventricular extracellular volume in pulmonary hypertension using cardiac magnetic resonance imaging. *Diagn. Interv. Imaging.* 2020;101(5):311–20.
 52. McLure LER, Peacock AJ. Cardiac magnetic resonance imaging for the assessment of the heart and pulmonary circulation in pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2009;33(6):1454–66.

12. Anexo 1. Definición de la IC según Guías del 2021 de la Sociedad Europea de Cardiología.

Tabla 6. Definición de IC con FEVlc, FEVI ligeramente reducida y FEVlr (25)

| Tipo de IC | | IC-FEr | IC-FElr | IC-FEc |
|------------|---|--------------------------------|--------------------------------|--|
| Criterios | 1 | Síntomas ± signos ^a | Síntomas ± signos ^a | Síntomas ± signos ^a |
| | 2 | FEVI ≤ 40% | FEVI 41-49% ^a | FEVI ≥ 50% |
| | 3 | - | - | Evidencia objetiva de anomalías cardíacas estructurales o funcionales compatibles con disfunción diastólica o altas presiones de llenado del VI, incluidas las concentraciones elevadas de péptidos natriuréticos ^c |

©ESC 2021

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardíaca; IC-FEc: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada; IC-FElr: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección ligeramente reducida; IC-FEr: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida; VI: ventrículo izquierdo.

^aLos signos pueden estar ausentes en las fases tempranas de la IC (especialmente en la IC-FEc) y en pacientes que reciben tratamiento óptimo.

^bPara el diagnóstico de la IC-FElr, la evidencia de otra cardiopatía estructural (p. ej., aumento del tamaño de la aurícula izquierda, hipertrofia del VI o reducción del llenado del VI medido por ecocardiografía) hace que el diagnóstico sea más probable.

^cPara el diagnóstico de la IC-FEc, cuanto mayor sea el número de anomalías, mayor es la probabilidad de IC-FEc.