



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA IGNACIO CHÁVEZ

**SINDROME CARDIORENAL TIPO 2 COMO FACTOR DE RIESGO  
INDEPENDIENTE EN PACIENTES QUE CURSAN CON HIPERTENSION  
ARTERIAL PULMONAR**

**TESIS**

QUE PARA OPTAR EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN CARDIOLOGÍA  
PRESENTA:

***DR. FRANKLYN AGUSTIN COLON ARIAS***

*Tutor de Tesis:*  
Dra. Nayeli G Zayas Hernández.

Médico adscrito del servicio de cardioneumología  
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

*México, Distrito Federal  
Julio 2015*



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

Universidad Nacional Autónoma de México  
Facultad de Medicina  
División Estudios de Posgrado



Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

Título

**SINDROME CARDIORENAL TIPO 2 COMO FACTOR DE RIESGO  
INDEPENDIENTE EN PACIENTES QUE CURSAN CON HIPERTENSION  
ARTERIAL PULMONAR**

*Tesista:*

Dr. Franklyn Agustín Colon Arias.

Residente de la especialidad en cardiología del Instituto Nacional de Cardiología  
Ignacio Chávez

*Tutor de Tesis:*

Dra. Nayeli G Zayas Hernández.

Médico adscrito del servicio de cardioneumología  
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA IGNACIO CHÁVEZ



## TESIS

### SINDROME CARDIORENAL TIPO 2 COMO FACTOR DE RIESGO INDEPENDIENTE EN PACIENTES QUE CURSAN CON HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR

Director de Enseñanza del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

Dr. José Fernando Guadalajara Boo



Dirección de  
Enseñanza

Tutor de tesis

Dra. Nayeli G Zayas Hernández.

Tesista

Dr. Franklyn Agustín Colón Arias.

**INDICE:**

1.0 ANTECEDENTES.....1

1.02 PRONOSTICO.....11

1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACION.....12

1.3 OBJETIVO DEL ESTUDIO.....13

1.3.1 OBJETIVO PRIMARIO.....13

1.3.2 OBJETIVO SECUNDARIO.....13

1.4 POBLACION ESTUDIADA.....13

1.5 CRITERIOS DE INCLUSION.....13

1.6 CRITERIOS DE EXCLUSION.....14

1.7 TIPO DE ESTUDIO.....14

1.8 MATERIAL Y METODO.....15

1.9 ANALISIS ESTADISTICO.....16

1.10 RESULTADOS.....17

1.11 DISCUSION.....22

1.17 CONCLUSION.....26

1.18 BIBLIOGRAFIA.....27

## **1.0 ANTECEDENTES.**

### **1.01 DEFINICION.**

La comunicación e interacción entre varios órganos (pulmón-corazón-riñón) se encuentra relacionado mediante la vía mecánica, la vía soluble y sobre todo mecanismos celulares. Se ha estudiado que la afectación patológica de un órgano puede dar lugar a disfunciones estructurales y funcionales en otros órganos. (1) Como es el caso de nuestro estudio. En el cual se hará la revisión de la interacción entre el corazón, el pulmón y el riñón. Se demostrará como patología pulmonar en nuestro caso la hipertensión arterial pulmonar (HAP) afecta al corazón y el mismo ocasionando disfunción del riñón. (2)

La clasificación de síndromes cardiorenal se ha ampliado en 5 subtipos. Tipos 1 y 2 involucran la enfermedad cardiovascular aguda y crónica que afectan al riñón ocasionando lesión renal aguda (LRA) o enfermedad renal crónica (ERC) acelerada. El tipos 3 y 4 describen como la disfunción del riñón puede ocasionar al corazón insuficiencia cardiaca (IC), (3) aunque es posible que síndromes coronarios agudos, accidente cerebrovascular, y las arritmias pueden ser enfermedades cardiovasculares como resultados de enfermedad renal. (4) Por último, el síndrome cardiorenal tipo 5 se describe como otras enfermedades que puede ocasionar lesión entre ambos órganos, por ejemplo la sepsis. (2) A continuación podemos observar la clasificación de síndrome cardiorenal en la siguiente tabla.

Tabla 1. Clasificación de Síndrome Cardiorenal.

TIPOS	ETIOLOGIA
<p>SCR TIPO 1 (Síndrome Cardiorenal agudo) Empeoramiento de la función cardíaca que conlleva a daño renal agudo</p>	<p>Insuficiencia cardíaca aguda y shock cardíaco</p>
<p>SCR TIPO 2 (Síndrome cardiorenal crónico) Insuficiencia cardíaca crónica que conduce a una progresiva enfermedad renal crónica.</p>	<p>Insuficiencia cardíaca crónica. Derecha o izquierda.</p>
<p>SCR TIPO 3 (Síndrome renocardiaco agudo) Deterioro primario y brusco de la función renal que implica una disfunción cardíaca aguda. ( insuficiencia, isquemia o arritmia)</p>	<p>Isquemia Renal aguda, Glomerulonefritis</p>
<p>SCR TIPO 4 ( Síndrome renocardiaco crónico) Enfermedad renal crónica que induce a disfunción cardíaca, hipertrofia ventricular y un riesgo cardiovascular aumentado.</p>	<p>Enfermedad glomerular o intersticial crónica.</p>
<p>SCR TIPO 5 ( Síndrome cardiorenal secundario) Disfunción cardíaca y renal secundaria a diversas condiciones sistémicas agudas o crónicas.</p>	<p>Diabetes, vasculitis, amiloidosis, sepsis.</p>

Abreviaturas: SCR. Síndrome cardiorenal.

En nuestro estudio abordara el síndrome cardiorenal tipo 2. Ya que nuestra población consta de pacientes que tuvieron ERC ocasionada por un corazón insuficiente este



causado por la HAP. Es por eso que para nosotros es importante conocer para el resultado de nuestro estudio la definición de HAP la cual se define como un grupo de condiciones clínicas que presentan una elevación anormal de la presión en la circulación pulmonar (1,2). La presión de la arteria pulmonar media (PAPm) normal en reposo es de 14+/- 3.3 mmHg, y el límite superior de normalidad es 20.6 mmHg (2) sin embargo la HP se define como un aumento de la PAPm mayor de 25 mmHg (5).

Así mismo dentro de su clasificación solo se va hacer énfasis en la HAP del grupo 1. Esta involucra un gran número de entidades que de manera rápida y resumida se comentaran a continuación. (6)

- Idiopática (HAPI)
- Hereditaria
- BMPR2
- Mutaciones en los genes ALK1, endoglin, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK3
- Desconocida
- Inducida por drogas y toxinas (metanfetaminas)
- Asociada con (HAPA)
- Enfermedades de tejido conectivo
- Infección por VIH
- Hipertensión portal
- Enfermedades cardíacas congénitas
- Esquistosomiasis
- Enfermedad venooclusiva pulmonar (EVOP) y/o hemangiomatosis capilar pulmonar (HCP).
- Hipertensión pulmonar persistente del recién nacidos.

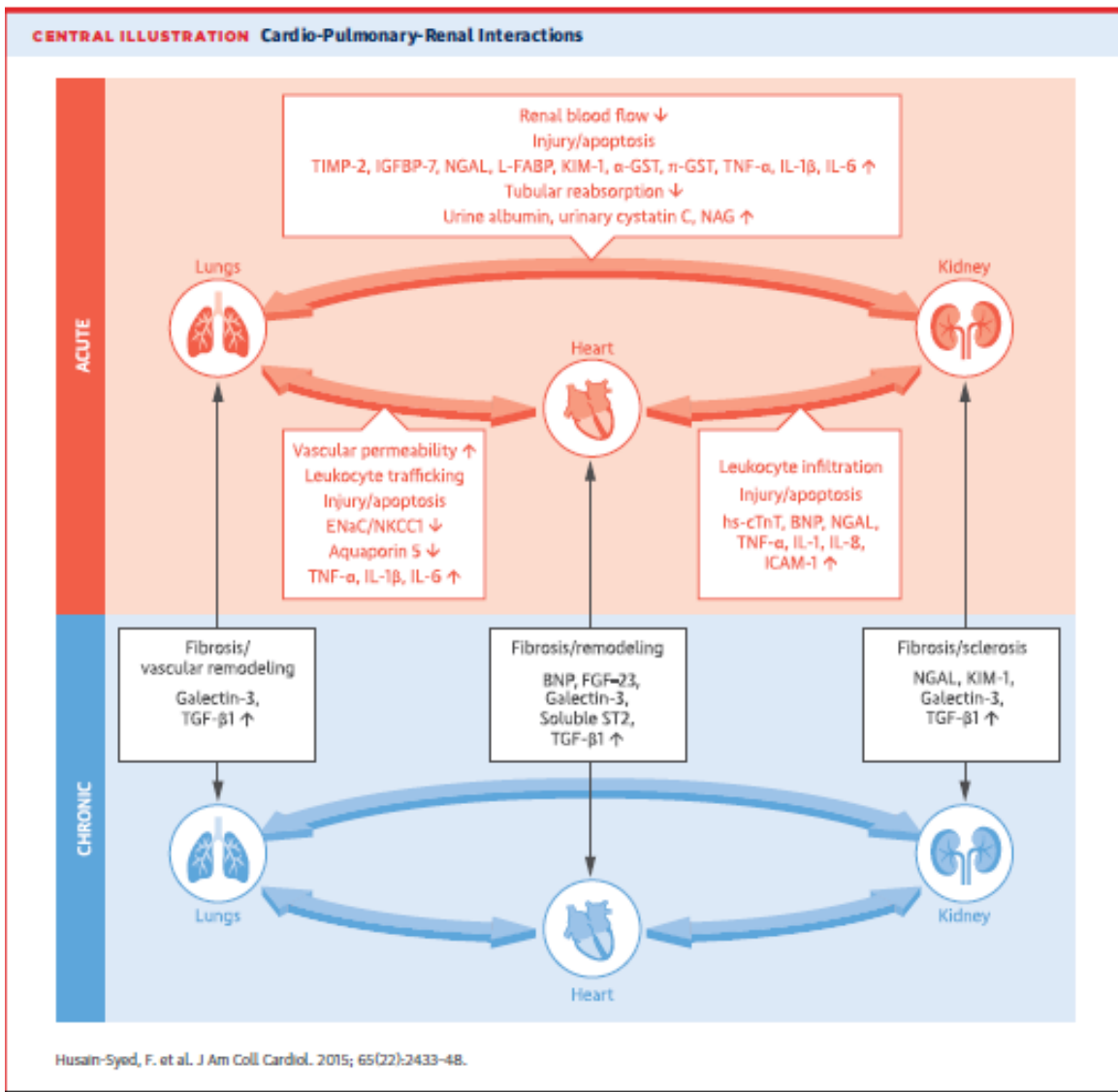
La secuencia de un órgano puede variar dependiendo de la gravedad y la naturaleza de la enfermedad subyacente. Muchos pacientes con trastornos de un órgano por ejemplo enfermedad renal crónica, mueren a causa de complicaciones de la otra por ejemplo insuficiencia cardíaca antes de que el primer órgano no alcance su grado máximo, o la disfunción de los órganos pueden desarrollarse lentamente hasta que un "colapso" es alcanzado produciendo descompensación. (7) Es decir que cada órgano disfuncional



tiene la capacidad de iniciar y perpetuar la lesión a través de cambios hemodinámicos, de señalización celular y mecanismo de retroalimentación neurohormonales produciendo así la progresión de la enfermedad. (8)

El pulmón tiene conexiones fisiopatológicas críticas las cuales pueden ocasionar daño tanto en el corazón como en el riñón. (9) Entre estas tenemos la elevación de la permeabilidad capilar, la elevación de la presión hidrostática intravascular, la disminución de la presión oncótica y el insuficiente drenaje de los linfáticos. Otros cambios en la barrera alveolo-capilar puede inducir a una cascada de estrés oxidativo en la microcirculación pulmonar. (10) Esta es una de las causas fisiopatológicas en la cual la hipertensión pulmonar puede conducir el daño en el corazón y consecuencia de esto afectar el riñón. Por el desarrollo de la HAP se activa una cascada de citoquinas pro inflamatoria entre estas las interleucinas 2-6-8-12 y 17, el interferón gamma y el factor de necrosis tumoral alfa. Citoquinas antiinflamatorias como IL 4-5-10 y 13. (11) Esta cascada de activación conlleva a una serie de procesos inflamatorios en el pulmón que toma consecuencia el corazón y por consiguiente el riñón como se documenta en la siguiente figura 1. La cual fue publicada por Husain-Syed, F. et al. J Am Coll Cardiol. 2015. (12)

Figura 1. Interacción Corazón, pulmón y Riñón.



Husain-Syed, F. et al. J Am Coll Cardiol. 2015.

Como consecuencia de la patología pulmonar en nuestro caso la HAP puede conllevar un aumento de la presión intratorácica y producir efectos adversos hemodinámicos. La afectación de la ventilación mecánica puede comprometer la vasculatura pulmonar y como resultado afectar el corazón aumentando la poscarga del ventrículo derecho y disminuyendo el gasto cardíaco ocasionando hipotensión. (13) Esta disminución del flujo vascular ocasionado por la hipotensión conlleva a una disminución del volumen sanguíneo hacia el riñón produciendo el deterioro del mismo. (14)

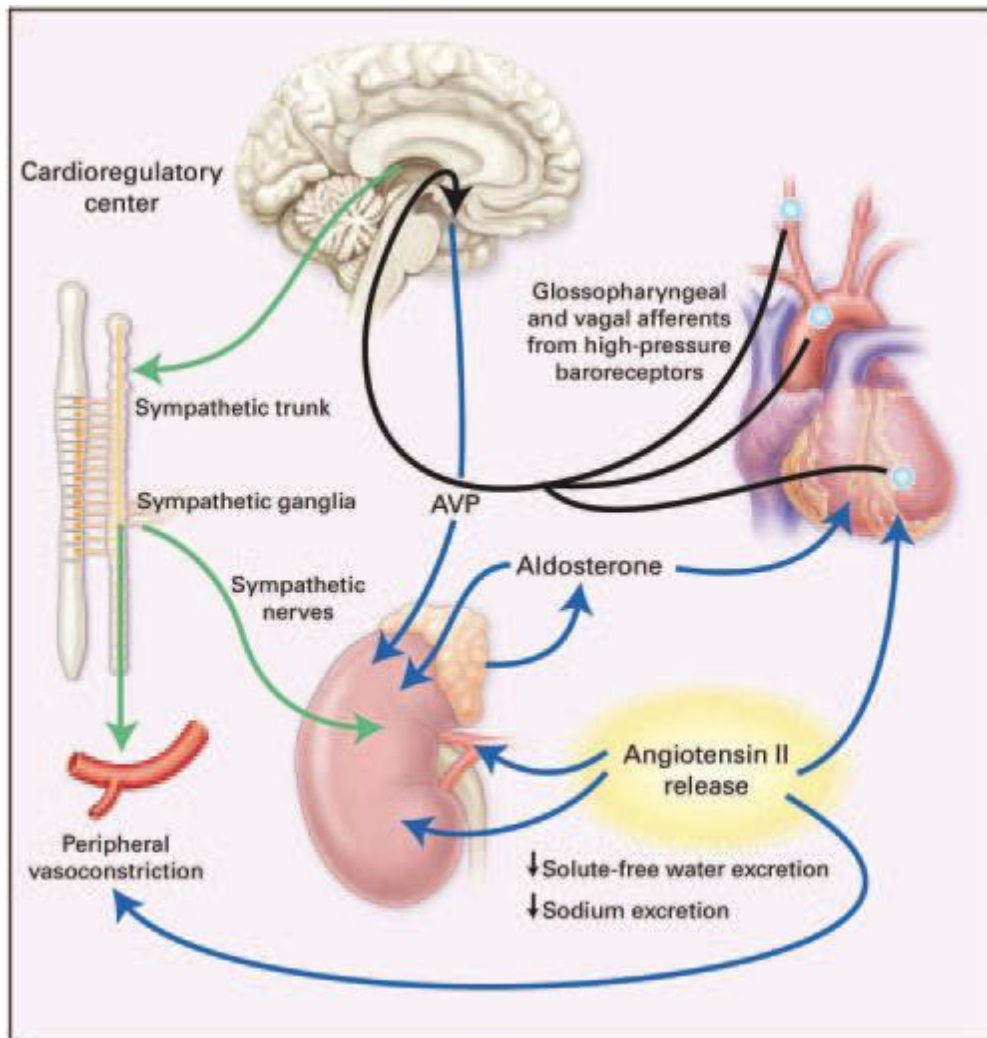
La hipoxia crónica y el remodelado vascular ocasionado por la HAP son predictores independiente de mortalidad en estos pacientes. (15) El curso natural de la HAP es generalmente progresivo, en el cual ocurre una transformación osteoblástica de las células musculares lisas en la vasculatura y deposita cristales de hidroxapatita en el intersticio. (16) Como resultados de estos cambios ocasionará un engrosamiento de la vasculatura pulmonar. En estos casos una terapia vasoactiva puede empeorar las condiciones del paciente causando un congestiónamiento venoso induciendo al fallo ventricular izquierdo con edema pulmonar. (17) Se ha reportado que más del 60% de los pacientes con insuficiencia cardíaca cursan con hipertensión pulmonar.

En el 2013 se incluyó en la clasificación clínica de la hipertensión pulmonar el fallo renal crónico como un factor de riesgo en pacientes que cursan esta patología. La prevalencia de los pacientes con hipertensión pulmonar concomitante con enfermedad renal crónica aumenta deteriorando así la función renal. (18) La función renal se ve afectada por el remodelado vascular que ocurre en la HAP en algunos pacientes. Entre estos aquellos que concomitantemente padecen de enfermedad de tejido conectivo, virus de inmunodeficiencia humana o hipertensión portal. (19) Las características fisiopatológica incluyen disfunción endotelial, disminución de la sobrevida del óxido nítrico, la elevación de los niveles de endotelina, la sobrecarga y las fistulas aterovenosa. (20) En la HAP las propiedades vasodilatadoras de la hipercapnia conllevan a una disminución de las resistencias vasculares sistémicas y presión sanguínea. Como consecuencia conlleva a una activación neurohormonal, reteniendo sal y agua, disminuyendo el flujo sanguíneo renal, y el filtrado glomerular y como consecuencia provocando el síndrome cardiorenal. (21)

En aquellos pacientes que padecen de insuficiencia cardíaca izquierda se ha demostrado que ocurre un deterioro de la función renal en un 25 a 30% de los pacientes. (22) En un 60% de los casos de insuficiencia cardíaca descompensada el deterioro de la función renal se ve afectada en aquellos que previamente se encontraba diagnosticados con enfermedad renal crónica. (23) Sin embargo no se ha demostrado aun el deterioro de la función renal ocasionada por la HAP y el deterioro de la función del corazón derecho.

Desde el punto de vista renal la insuficiencia cardíaca ocasionada por la patología pulmonar genera la activación de mecanismos compensadores entre los cuales el riñón juega un papel central, ya que regula la homeostasis hidroelectrolítica y así el volumen circulante. (24) El incremento de la retención renal de sodio y agua (por acción del Sistema Nervioso Simpático [SNS] y el Sistema Renina Angiotensina [SRA] puede afectar negativamente la función cardíaca por aumento de la precarga y de la poscarga, redundando en un círculo vicioso que ocasionará progresivamente mayor disfunción cardíaca y renal. (25) Las funciones renal y cardíaca están íntimamente relacionadas, dado que participan activamente en el control, regulación y distribución adecuada de la sangre y líquidos, y electrolitos en los compartimientos intravascular, extracelular y celular, y depuran el organismo de sustancias nocivas. (24) La interacción cardíaca-renal se establece a través de distintos caminos: presión de perfusión vinculada al volumen minuto (VM), presión venosa renal, actividad del Sistema Nervioso Simpático (SNS), del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA), de la Vasopresina, de los Péptidos Natriuréticos (PNs), y de la actividad endotelial. Ver Figura 2. (25) Este hecho debe ser tenido en cuenta cuando se planea la estrategia terapéutica: cualquier grado de disfunción renal, aun leve, puede aumentar el riesgo cardiovascular y asociarse a mayor mortalidad en forma independiente de otros factores de riesgo. (26)

Figura 2. Interacción entre el centro cardioregulador - corazón y riñón.



Clin J Am Soc Nephrol 3: 1232-1237, 2008

Así mismo han estudiados otras causas fisiopatológicas del deterioro de la función renal causado por HAP y secundaria a esta enfermedad el deterioro del corazón derecho. En el año 2011 en la universidad de Ottawa Heart Institute se realizó un estudio el cual se estudió el empeoramiento de la función renal a causa de disfunción del ventrículo derecho secundario a la HAP. (27) Demostraron que el aumento de la presión venosa central ocasionada por el deterioro del corazón derecho es una de las principales causas hemodinámicas de deterioro de la función renal. Esto conlleva a una disminución del flujo sanguíneo a nivel renal ocasionando hipoperfusión del mismo y por ende aumento del deterioro a nivel renal. (28) Así mismo promueve el aumento de los péptidos natriureticos

circulantes (ANP). Esta elevación conlleva a un aumento de la diuresis y a la vasodilatación, promoviendo así la hipoperfusión renal provocando deterioro de la función del mismo. Además la presión de la aurícula derecha se ha asociado a una reducción del índice de filtrado glomerular independientemente de la perfusión renal. (29)

El filtrado glomerular (FG) se considera el mejor indicador de la función renal porque equivale a la suma de la tasa de filtración de todas las nefronas funcionantes. El FG normal varía en función de la edad, sexo y tamaño corporal. Así en adultos jóvenes oscila entre 120-130 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> y a partir de los 20-30 años va deteriorándose aproximadamente 1 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>/año. (30)

Se han realizados varias fórmulas para la realización del cálculo del filtrado glomerular entre estas tenemos las siguientes:

La fórmula de Cockcroft -Gault que permite calcular el índice de FG con una simple creatinemia corregida por sexo, peso y edad. Dada la inclusión del peso en el numerador, esta fórmula sobrestima el FG en pacientes edematosos y obesos (31)

Las ecuaciones de la Modificación of Diet in Renal Disease Study (MDRD), cuya forma abreviada solo necesita además de la creatinina, la edad y la raza por lo que actualmente se calcula de forma rutinaria en algunos informes de laboratorio (32)

Se considera enfermedad renal crónica al daño renal o la presencia de un filtrado glomerular disminuido (< 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) durante un periodo superior a 3 meses. Su clasificación se puede observar a continuación. (33)

**ENFERMEDAD RENAL CRONICA.  
CLASIFICACION**

**Tabla2**

<b>ESTADIO</b>	<b>FG ml/min/1.73M<sup>2</sup></b>	<b>DESCRIPCION</b>	<b>ACCION</b>
<b>1</b>	≥ 90	Daño renal con FG Normal	Tratamiento para enlentecer la ERC
<b>2</b>	60-89	Descenso Moderado de la FG	Estimar la progresión de la ERC
<b>3</b>	30-59	Descenso Moderado de la FG	Evaluar, prevenir y tratar las complicaciones asociadas a ERC
<b>4</b>	15-29	Descenso Severo del FG	Preparar para tratamiento sustitutivo
<b>5</b>	< 15 o diálisis	Pre diálisis/Diálisis	Iniciar Diálisis

Abreviaturas: FG Filtrado Glomerular, ERC Enfermedad renal crónica



Como se pudo observar en lo previamente descrito hay una importante interacción entre el pulmón, corazón y riñón. Es por esa razón que nuestro estudio demostrara si realmente los pacientes que cursan con deterioro de la función cardiaca ocasionada por la HAP le provocan deterioro de la función renal.

## **1.02 PRONOSTICO**

Los factores pronósticos que se utilizan en la HAP proceden de cohortes de pacientes y pueden no reflejar con exactitud el pronóstico de cada individuo. No hay evidencia científica suficiente para poder establecer los valores óptimos que alcanzar de los diferentes parámetros, ni tampoco de la relevancia relativa de cada uno de ellos.

El síndrome cardiorenal secundario a una patología pulmonar en este caso hipertensión arterial pulmonar aumenta de manera exponencial el mal pronóstico en estos pacientes ya que ocurre una afectación de más de 3 órganos. La suma de varias patologías implica una pobre sobrevida para el paciente.

## 1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACION.

El deterioro de la función renal en los pacientes que cursan con hipertensión arterial pulmonar no está bien establecido en la literatura. Se ha correlacionado en algunos estudios el aumento de la presión venosa central con el deterioro de función renal. Sin embargo la incidencia de la misma no ha sido determinada. Por lo que se considera de suma importancia el conocer la frecuencia del deterioro renal en estos tipos de pacientes ya que la misma contribuye a un peor pronóstico.

Siendo el Instituto Nacional de Cardiología un hospital de 3<sup>er</sup> nivel, el cual cuenta con el servicio de Cardioneumología. Siendo así el centro de mayor referimiento de pacientes que cursan con Hipertensión arterial pulmonar en todo México.

## **1.3 OBJETIVOS DEL ESTUDIO**

### **1.3.1 Objetivo Primario.**

Analizar los pacientes que cursan con síndrome cardiorenal tipo 2 asociado a hipertensión arterial pulmonar.

Analizar las características clínicas de los pacientes que cursan con hipertensión arterial pulmonar que presentan deterioro de la función renal.

### **1.3.2 Objetivo Secundario.**

Conocer la morbilidad de los pacientes que cursan con hipertensión arterial pulmonar y deterioro de la función renal.

## **1.4 Población Estudiada**

Se incluyeron un total de 60 pacientes mayores de 18 años de edad que ingresaron al servicio de cardioneumología del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez en el periodo comprendido desde enero del 2013 a enero del 2015 con diagnóstico de deterioro de la función renal e hipertensión arterial pulmonar

## **1.5 Criterio de Inclusión:**

- Pacientes mayores de 18 años al realizar el diagnóstico.
- Pacientes ingresados con diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar y deterioro de la función renal.

## **1.6 Criterios de Exclusión.**

- Se excluyeron los pacientes que no contaran con los datos de las variables evaluados en el estudio.
- Pacientes con expedientes clínicos incompletos.
- Pacientes que cursaron con deterioro de la función renal relacionada a otra causa que no fuera la hipertensión arterial pulmonar.
- Se excluyeron pacientes los cuales tuvieron medicamentos nefrotóxicos 6 meses antes del ingreso hospitalario.

## **1.7 Tipo de Estudio**

Retrospectivo, Observacional y Longitudinal

## 1.8 Material y Método

Se analizaron los expedientes escritos y electrónicos de todos los pacientes (60 pacientes) que ingresaron al servicio de cardioneumología con diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar en el Instituto Nacional de Cardiología en el periodo de enero 2013 a enero del 2015.

Se estudiaron las siguientes variables: edad, género, clase funcional, comorbilidades, niveles de creatinina al ingreso y a los 6 meses, índice de filtrado glomerular, presión de la aurícula derecha. Este último por medio de cateterismo derecho.

Se consideró Enfermedad Renal Crónica (ERC) a toda aquella con una tasa de filtración glomerular (TFG)  $<60 \text{ ml / min / } 1,73 \text{ m}^2$  según la formula MDRD. Se clasificó la misma en leve de  $60 \text{ ml / min / } 1,73 \text{ m}^2$ , moderada de  $30 \text{ a } 59 \text{ ml / min / } 1,73 \text{ m}^2$  y severa  $<30 \text{ mL / min / } 1,73 \text{ m}^2$ . El deterioro de la función renal (DFR) fue descrito como la elevación de creatinina  $\geq 0,3 \text{ mg/dl}$  o una elevación relativa del 25%. Se analizó cambios de creatinina en los terciles al ingreso tras 6 meses de seguimiento

## 1.9 Análisis Estadístico

Las variables continuas se expresaron como la media  $\pm$  desviación estándar y las variables categóricas como valor absoluto y porcentaje.

La comparación de proporciones se llevó a cabo con la prueba de chi-cuadrado ( $X^2$ ) y prueba de T de student para las muestras relacionadas. Un valor de  $P < 0,05$  fue considerado estadísticamente significativo.

El análisis estadístico de los datos obtenidos se realizó con el programa *Statistical Package for Social Sciences* versión 21 (SPSS, Inc, Chicago, IL, EE.U).

## 1.10 RESULTADOS

Se estudió una población de 60 pacientes de los cuales 18 cursaban con enfermedad renal crónica (ERC) la edad promedio fue de  $45 \pm 13$  años de los cuales el género más frecuente fue el femenino en un 75%. Dentro de las comorbilidades que presentaron los pacientes al momento del ingreso fueron las siguientes: el 35% cursó con hipertensión arterial sistémica, el 17% diabetes mellitus, el 21% dislipidemia y el 13% reportaron ser fumadores activos. El 97% eran de clase funcional NYHA/WHO II-III. Se realizó una comparación de los pacientes que cursaron con ERC previo a su ingreso como se muestra en la siguiente tabla.

Tabla 3 Características Clínicas.

Características Clínicas	ERC al ingreso (n=18)	Sin ERC al ingreso (n=42)	Valor P
DFR	50%	33%	0,22
Diabetes	22%	14%	0.46
Hipertensión	22%	40%	0.24
Tabaquismo	12%	17%	0.68
Dislipidemia	17%	24%	0.73
NYHA II-III	61%	48%	0.40

Abreviaturas: DFR; Deterioro de la función renal, ERC: enfermedad renal crónica. NYHA: New york Heart association.

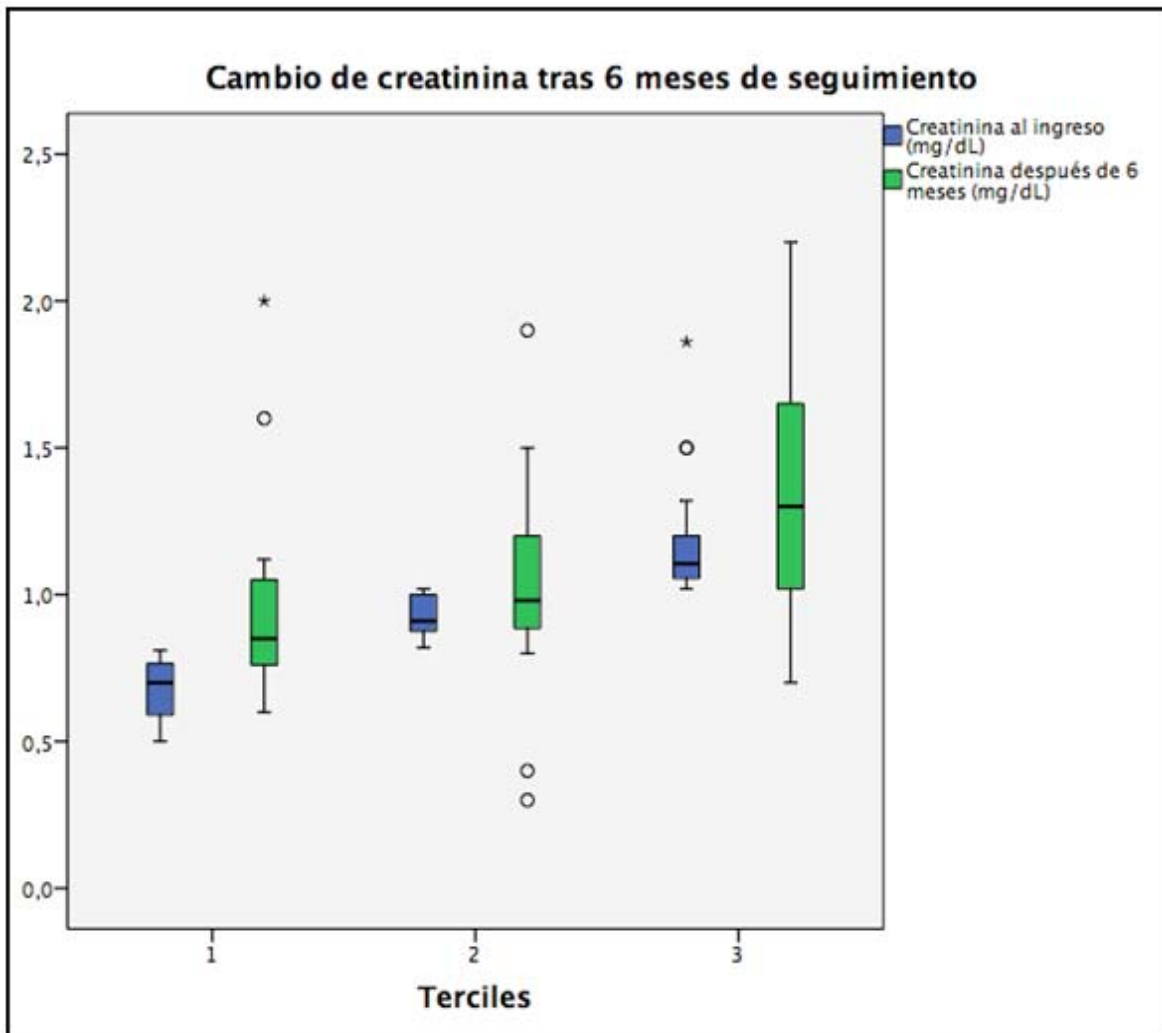
En la misma se documenta que del total de 60 pacientes que se ingresó en el periodo previamente descrito, 18 pacientes cursaron con ERC ya diagnosticada al momento del ingreso. De estos pacientes el 50% tuvo aumento del deterioro de su función renal. Así mismo el 22% cursó con Diabetes Mellitus al igual que hipertensión arterial sistémica. El 12 % de los pacientes ingresados con ERC se reportaron como fumadores activos, la clase funcional de este grupo fue de II-III en el 61% de los pacientes y el 17% de estos



cursaron con dislipidemia. Sin embargo no ocurrió así con los pacientes que se ingresaron sin daño renal previamente establecidos. Estos fueron un total de 42 pacientes en los cuales tuvieron una menor incidencia de deterioro de la función renal comparado con los que ingresaron con ERC previa. Se observó que los pacientes que se ingresaron con ERC ya padecían de diabetes mellitus en el 22% como se describió previamente. Por lo que se debe considerar como un factor de riesgo importante la diabetes mellitus en el desarrollo de enfermedad renal en este grupo de pacientes. Sin embargo no ocurrió así con la Hipertensión Arterial sistémica, ya que el grupo que se ingresó sin enfermedad renal previa tuvieron mayor incidencia de hipertensión. Sobre la clase funcional se observó en estos grupo de pacientes que no hubo una estadística significativa entre ambos grupos. Siendo la clase funcional NYHA/WHO II/III la más frecuente en ambos grupos.

En nuestra población se realizó la muestra de los niveles séricos de creatinina al ingreso y a los 6 meses. Se documentó un aumento del deterioro de la función renal en un 62% de la muestra estudiada como se puede observar en la figura 2.

Figura 2. Cambios de creatinina tras 6 meses de seguimientos.



En la figura 2 se puede observar el incremento de los niveles de creatinina en los terciles 1 y 2 y un aumento significativo en el tercil 3, a los 6 meses de seguimiento en estos pacientes. Considerando así que el mayor deterioro de la función renal ocurrió a los 6 meses de haberse ingresado los pacientes en nuestro servicio. Siendo estadísticamente significativo. ( $0,93 \pm 0,25$  vs  $1,10 \pm 0,40$  mg / dl,  $p < 0,05$ ).

Tabla 4. Tercil.

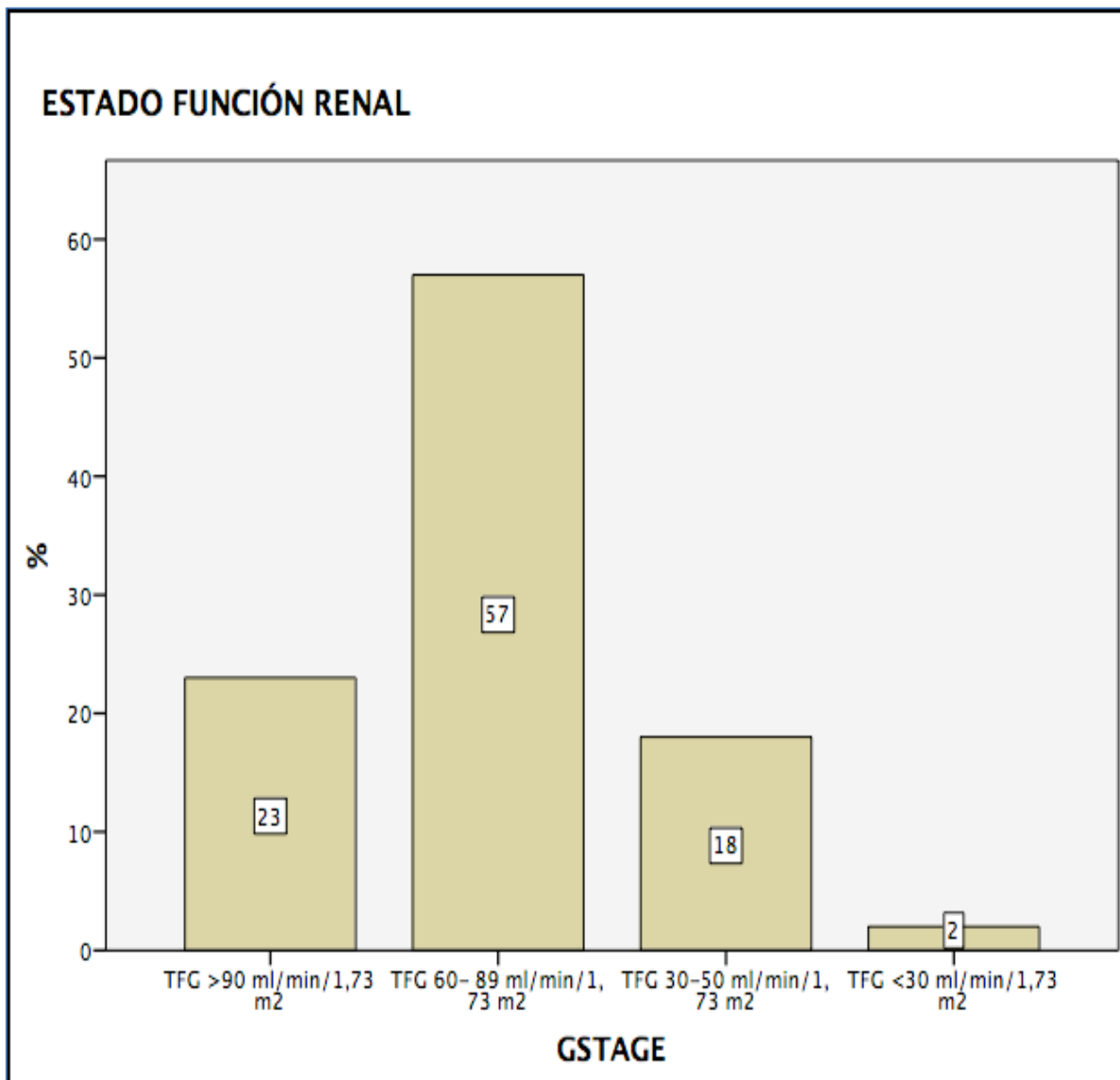
TERCIL	Creatinina Ingreso (mg / dl)	Creatinina 6 meses (mg / dl)	Valor P
Inferior	0,67 ± 0,10	0,94 ± 0,33	<0,05
Medio	0,94 ± 0,07	1,01 ± 0,33	0,29
Superior	1,19 ± 0,20	1,35 ± 0,42	0,133

En la tabla 4 se puede observar de una manera más detallada lo que previamente se documentó en la figura 2. Podemos observar en el tercil inferior un aumento estadísticamente significativo en los pacientes que se ingresaron con niveles de creatinina de  $0,67 \pm 0,10$  de los cuales tuvo una elevación relativa del 25% del valor de la creatinina al ingreso o un aumento de 0,3 mg/dl comparado con los resultados obtenidos a los 6 meses. Considerándose un valor de  $P < 0,05$ . Siendo así estadísticamente significativo. En el tercil medio y tercil superior se observó un incremento de los valores de creatinina a los 6 meses. Siendo la elevación de los niveles de creatinina, la tendencia en estos pacientes que cursan con disfunción del ventrículo derecho asociado a hipertensión arterial pulmonar.

Se realizó el cálculo del índice de filtrado glomerular en todos los pacientes. En donde se documentó una disminución del filtrado glomerular de moderado a severo en el 20% de los pacientes. De los cuales el 2% de estos se consideró severa. ( $<30$  ml/ min /  $1,73$  m<sup>2</sup>)

El 57 % de los pacientes cursaron con un índice de filtrado glomerular entre 60-89 ml/ min /  $1,73$  m<sup>2</sup>. Partiendo que el filtrado glomerular normal de una persona debe de ser mayor a 90 ml/ min /  $1,73$  m<sup>2</sup>. Si hubo una disminución significativa del filtrado glomerular en nuestra población. Ver figura 3.

Figura 3 Estado de la Función Renal.



Abreviaturas: TFG; Tasa del Filtrado Glomerular.

Otra de las variables que se estudió en nuestra población fue la presión de la aurícula derecha. Esta última se evaluó con la realización del cateterismo derecho. Ver tabla 5

Tabla 5 Tercil de la presión de la aurícula derecha.

	Tercil Inferior	Tercil Medio	Tercil superior	Valor P
PAD	7.15 ± 4.13*	10.15 ± 6.91	13.05 ± 7.14*	0.01

Abreviaturas: PAD; Presión de la aurícula derecha.

Se puede observar que hubo un aumento de la presión de la aurícula derecha, de las cuales en el tercil inferior y superior tuvo una estadística significativa. En estudio de L.Dini y Col. (34) Publicado en el 2012 asociaron una disminución del TAPSE < 14 mm con la elevación de la presión de la aurícula derecha y la disminución del Índice del filtrado glomerular. Demostrando que a menor TAPSE en el ecocardiograma bidimensional ocurre un mayor aumento de la presión auricular y mayor disminución del índice del filtrado glomerular. Por lo que podemos relacionar el aumento de la presión de la auricular derecha con la disminución del filtrado glomerular de nuestros pacientes. Así mismo Voelkel y col. (35) en su estudio sobre disfunción ventricular derecha, correlacionaron el aumento de la presión de la aurícula derecha con un aumento de los péptidos natriuréticos provocando así la hipoperfusión renal y un deterioro de la misma. Se puede demostrar al comparar nuestros resultados con la literatura que existe una correlación importante sobre el aumento de la presión de la aurícula derecha y el deterioro de la función renal. Resultando en nuestro estudio tanto la elevación de los niveles de creatinina como el aumento de la presión de la auricular estadísticamente significativa y establecer que existe una correlación de la presiones de la aurícula derecha con el deterioro de la función renal.

## 1.11 DISCUSION

El presente estudio demuestra que la ERC es frecuente en los pacientes que cursan con HAP. Si comparamos nuestros resultados con los obtenidos en el estudio realizado por Mielniczuk et al, (36) el cual se estudió el deterioro de la función renal en pacientes ingresado con HAP se observó que el 34% de los pacientes que tuvieron ingresados presentaron deterioro de la función renal sin embargo en nuestra población la incidencia de síndrome cardiorenal tipo 2 fue mayor en un 62% de la población estudiada. Así mismo en nuestro estudio se realizó la cuantificación de los niveles de creatinina al ingreso y a los 6 meses de seguimiento. Obteniendo en nuestros resultados una elevación de la misma estadísticamente significativa ( $P < 0.05$ ) sin embargo en el estudio realizado por Lassus et al. (37) Documentaron que la elevación de los niveles de creatinina no es un predictor de riesgo en el deterioro de la función renal. En ese estudio realizado con una población de 292 de pacientes utilizaron el Cistatin C como un marcador más sensitivo para predecir daño renal comparado con la elevación de los niveles de creatinina. Pero así no ocurrió en el estudio de Smith GL et al. (38) En el cual evaluaron el deterioro de la función renal en pacientes con insuficiencia cardiaca utilizando varios métodos. Entre estos los niveles de cistatin c como marcador y la elevación de creatinina  $\geq$  a 0,3 mg/dl o una elevación relativa del 25%, semejante al método utilizado en nuestro estudio. Demostrando que hay una mayor sensibilidad para predecir el deterioro de la función renal con los niveles de creatinina comparados con el cistatin c como marcador. Shah et al. (39) Demostraron en estudios previos que la elevación de la creatinina en pacientes con hipertensión arterial pulmonar se relacionaba a una mayor mortalidad en estos pacientes. Así mismo el estudio realizado por Forfia et al. (40) Describieron que la hiponatremia es otro marcador de mal pronóstico en estos tipos de pacientes y en conjunto con la elevación de los niveles de creatinina contribuye a la presencia del síndrome cardiorenal. Así mismo en nuestros resultados obtuvimos una disminución del filtrado glomerular significativo en nuestra población. Si lo comparamos con los resultados del estudio realizado por Mielniczuk et al (36) obtuvimos un mayor porcentaje de pacientes que presentaron una disminución en la tasa de filtrado glomerular de 60-89% en un 57% de nuestra población estudiada comparado con el 18% de la población del estudio citado. Sin embargo en ese estudio el 8% de su muestra, presento una disminución del filtrado glomerular menor al 15% y en el nuestro solo el 2% presento un filtrado glomerular menor al 15%. Pero ambos estudios se correlacionaron en que si

ocurre de manera significativa el deterioro de la función renal en los pacientes que cursan con HAP con una incidencia del 62% de los pacientes de nuestra población vs 67% de los pacientes del estudio comentado. Así lo confirmó el estudio de Bolignano et al. (41) Publicado en febrero del 2015 en la revista *Kidney International*. El cual correlacionó la elevación de la presión sistólica de la arteria pulmonar con el grado de deterioro de la función renal. El estudio tuvo una muestra de 468 pacientes con enfermedad renal crónica en estadio 2-4 y demostró que a mayor presión sistólica de la arteria pulmonar hay mayor disminución del filtrado glomerular con un filtrado glomerular promedio en su muestra de 45 ml/min y una presión sistólica promedio de 150+/- 25 mmhg respectivamente. En nuestro estudio los paciente que cursaron con filtrado glomerular más bajos fueron lo que tuvieron mayor aumento de los niveles de creatinina.

El estudio ESCAPE realizado por Nohria et al en el año 2008 (42) demostraron que la presión de la aurícula derecha es el único parámetro hemodinámico asociado con disfunción renal. En nuestro resultado se correlaciono dicho hallazgo obteniendo una asociación con los niveles de la presión de la aurícula derecha en el tercil superior e inferior con el deterioro de la función renal en nuestra muestra. Así mismo L. Dini y col. (34) demostraron en su estudio que se realizó en el año 2012 que la disminución del TAPSE en pacientes con HAP se correlaciono con el aumento de presión de la aurícula derecha y se documentó deterioro de la función renal en estos pacientes. Lo mismo ocurrió en un estudio publicado por Voelkel y col. (35) Los cuales documentaron que el deterioro de la función ventricular derecha en pacientes que cursaban con HAP se correlaciono con aumento de la presión de la aurícula derecha conjuntamente con aumento del pro bnp y disminución del flujo vascular renal provocando deterioro del mismo. Al igual que Mielniczuk et al. (36) En su estudio demostró que el aumento de la presión de la aurícula derecha y la presión venosa central se correlaciona con el deterioro de la función renal. Es más que evidente por los resultados expuestos en los diferentes estudios citados y los resultados del nuestro que el aumento de la presión de la aurícula derecha conlleva a disminución de la función renal.

Otro punto importante que mencionar en nuestro estudio es sobre las características clínicas de nuestros pacientes. Como se puede observar la tabla 3. La Diabetes Mellitus fue unas de las morbilidades más frecuentes en los pacientes con enfermedad renal crónica al igual ocurrió en el estudio publicado por Firth JF col. (43) los cuales evaluaron



el aumento de la presión venosa central como una causa directa de la retención de agua y sodio que conlleva al deterioro de la función renal y en su población se documentó la Hipertensión Arterial sistémica seguido de la Diabetes mellitus como comorbilidades de los pacientes que estudiaron. Se ha bien documentado en otros estudios el factor de riesgo que conlleva la presencia de la hipertensión arterial sistémica y diabetes mellitus en los pacientes que cursan con deterioro renal por el daño endotelial que ocasionan.

La reciente evidencia enfatiza la importancia de la realización de los niveles de creatinina y el cálculo del filtrado glomerular en estos pacientes que cursan este tipo de patología ya que en una alta frecuencia pueden presentar deterioro de la función renal y finalmente síndrome cardiorenal tipo 2.

## 1.12 CONCLUSIONES

En esta población una alta proporción de pacientes con hipertensión arterial pulmonar presentan deterioro de la función renal. Nuestros resultados demostraron que el deterioro de la función renal fue frecuente en este grupo de pacientes independientemente de enfermedad renal crónica preexistente o no, sin embargo, aquellos pacientes con una tasa de filtración glomerular más baja fueron los que presentaron un incremento estadísticamente significativo de la creatinina en un seguimiento de 6 meses.

## BIBLIOGRAFIA

1. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009;30: 2493–537.
2. Guyton AC. The surprising kidney-fluid mechanism for pressure control its infinite gain. *Hypertension* 1990; 16:725-730.
3. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association. *J Am Coll Cardiol* 2009;53: 1573–619.
4. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, et al. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J* 2009;34:888–94.
5. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:D42–50. 5 Hatano S, Strasser T, editors. Primary Pulmonary Hypertension. Report on a WHO Meeting. Geneva: World Health Organization, 1975:7–45.
- 6-Simonneau G, Galiè N, Rubin LJ, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43 Supl:5S–12S.
- 7 Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *JAmColl Cardiol* 2009;54:S43–54.
- 8-Gerald Simonneau, Michael A. Gatzoulis, Ian Adatia, David Celermajer, , Chris Denton, Ardeschir Ghofrani, Miguel Angel Gomez Sanchez, R. Krishna Kumar, Michael Landzberg, Roberto F. Machado, Horst Olschewski, Ivan M. Robbins, Rogiero Souza.

- 9- J Am Coll Cardiol. 2009 Jun 30;54(1 Suppl):S43-54.
- 10 Fukumoto Y, Yamada N, Matsubara H, et al. Double-blind, placebo-controlled clinical trial with a rho-kinase inhibitor in pulmonary arterial hypertension. *Circ J* 2013;77:2619–25.
11. Savale L, Sattler C, Gunther S, et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated with interferon. *Eur Respir J* 2014;44:1627–34.
12. Husain-Syed, F. et al. *J Am Coll Cardiol*. 2015.
13. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1023–30.
13. Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG, et al. Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry. *Chest* 2010;137: 376–87.
14. Humbert M, Yaici A, de Groote P, et al. Screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: clinical characteristics at diagnosis and long-term survival. *Arthritis Rheum* 2011;63:3522–30.
15. Coghlan JG, Denton CP, Grunig E, et al., for the DETECT Study Group. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann Rheum Dis* 2014; 73:1340–9.
16. Degano B, Sitbon O, Simonneau G. Pulmonary arterial hypertension and HIV infection. *Semin Respir Crit Care Med* 2009;30:440–7.
17. Sitbon O, Lascoux-Combe C, Delfraissy JF, et al. Prevalence of HIV-related pulmonary arterial hypertension in the current antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:108–13.
18. Benza RL, Miller DP, Barst RJ, et al. An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL Registry. *Chest* 2012;142:448–56.

19. Haddad F, Doyle R, Murphy DJ, Hunt SA. Right ventricular function in cardiovascular disease, part II. *Circulation* 2008;117: 1717–31.

20 .- HADDAD F, HUNT S A, ROSENTHAL D N, MURPHY D J. Right ventricular function in cardiovascular disease, part I. Anatomy, Physiology, aging, and functional assessment of the right ventricle. *Circulation* 2008; 117: 1436-48.

21.- HADDAD F, DOYLE R, MURPHY D J, HUNT S A. Right ventricular function in cardiovascular disease, part II. Pathophysiology, clinical importance, and management of right ventricular failure. *Circulation* 2008; 117: 1717-31.

22.- VOELKEL N, QUAIFE R A, LEINWAND L A, BARST R J, MC GOON M D, MELDRUM D R, et al. Right ventricular function and failure. Report of a National Heart, Lung and Blood Institute working group on cellular and molecular mechanisms of right heart failure. *Circulation* 2006; 114: 1883-91.

23. Allanore Y, Borderie D, Meune C, et al. N-terminal probrain natriuretic peptide as a diagnostic marker of early pulmonary artery hypertension in patients with systemic sclerosis and effects of calcium-channel blockers. *Arthritis Rheum* 2003;48:3503-3508.

24. Williams MH, Handler CE, Akram R, et al. Role of Nterminal brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2006;27:1485-1494.

25 Clin J Am Soc Nephrol 3: 1232-1237, 2008

26 HAN M K, MC LAUGHLIN V V, CRINER G J, MARTÍNEZ F J. Pulmonary diseases and the hearth. *Circulation* 2007; 116: 2992-3005

27. Hoeper MM. Pulmonary hypertension in collagen vascular disease. *Eur Respir J* 2002;19:571-576.3. Galindo Izquierdo M, Pablos Alvarez JL. Protocolo diagnóstico y terapéutico de la hipertensión pulmonar en las conectivopatías. *Medicine* 2000:1589-1592.

28. Fagan KA, Badesch DB. Pulmonary hypertension associated with connective tissue disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2002;45:225-234.. Rayner CF, Grubnic S. Pulmonary manifestations of systemic autoimmune disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004;18:381-410.
- 29.. Battle RW, Davitt MA, Cooper SM, et al. Prevalence of pulmonary hypertension in limited and diffuse scleroderma. *Chest* 1996;110:1515-1519. 7. Tuder RM, Cool CD, Yeager M, Taraseviciene-Stewart L, Bull TM, Voelkel NF. The pathobiology of pulmonary hypertension endothelium. *Clin Chest Med* 2001;22:405-418.
30. Budhiraja R, Tuder RM, Hassoun PM. Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension. *Circulation* 2004;109:159-165.
31. Humbert M, Morrell NW, Archer SL, et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(suppl):13S-24S.
32. Galie N, Manes A, Branzi A. The endothelin system in pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc Res* 2004;61:227-237.
33. Hoeper MM. Pulmonary hypertension in collagen vascular disease. *Eur Respir J* 2002;19:571-576. 12. Yousem SA. The pulmonary pathologic manifestations of the CREST syndrome. *Hum Pathol* 1990;21:467-474.
34. L Dini, Exner D, Ryan T. Demmer<sup>2</sup>, Anca Simioniu<sup>1</sup>. Right ventricular dysfunction is associated with chronic kidney disease and predicts survival in patients with chronic systolic heart failure *European Journal of Heart Failure* (2012) 14, 287–294 doi:10.1093/eurjhf/hfr176
35. Voelkel NF, Quaife RA, Leinwand LA, et al. Right ventricular function and failure: report of a National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group on Cellular and Molecular Mechanisms of Right Heart Failure. *Circulation* 2006;114:1883–91.
36. Lisa M. Mielniczuk, MD; George Chandy, MD; Duncan Stewart, MD; Worsening Renal Function and Prognosis in Pulmonary Hypertension Patients Hospitalized for Right Heart Failure. *Congest Heart Fail.* 2012;18:151–157

37. Lassus JP1, Nieminen MS, Peuhkurinen K, Pulkki K, Siirilä-Waris K, Markers of renal function and acute kidney injury in acute heart failure: definitions and impact on outcomes of the cardiorenal syndrome. *Eur Heart J*. 2010 Nov;31(22):2791-8. doi: 10.1093/eurheartj/ehq293. Epub 2010 Aug 27.
38. Smith GL1, Lichtman JH, Bracken MB, Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis. *Am Coll Cardiol*. 2006 May 16;47(10):1987-96. Epub 2006 Apr 24.
39. B. N. Shah and K. Greaves. The Cardiorenal Syndrome: A Review. SAGE-Hindawi Access to Research International Journal of Nephrology Volume 2011, Article ID 920195, 11 pages doi:10.4061/2011/920195
40. Forfia Bosch JP, Lewis JB, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Ann Intern Med*. 1999;130:461–470.
41. Bolignano D, Lennartz S, Leonardis D. High estimated pulmonary artery systolic pressure predicts adverse cardiovascular outcomes in stage 2-4 chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2015 Jul;88(1):130-6. doi: 10.1038/ki.2015.27. Epub 2015 Feb 18.
42. Nohria A, Hasselblad V, Stebbins A. Cardiorenal interactions: insights from the ESCAPE trial. 10.1016/j.jacc.2007.08.072.
43. Fifth, Escribano P, Morales P, y col. Estándares asistenciales en hipertensión pulmonar. Documento de consenso elaborado por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) y la Sociedad Española de Cardiología (SEC). *Rev Esp Cardiol* 2008;61;2:170-84.