



La hipertensión pulmonar de la enfermedad renal crónica

Luis Efen Santos-Martínez,^a
 Oscar Orihuela-Rodríguez,^b
 Nielzer Armando Rodríguez-Almendros,^a
 Héctor Carmona-Ruiz,^b
 Patricia Soto-Márquez,^c
 José Ramón Paniagua-Sierra,^d
 Guillermo Saturno-Chiu,^e
 Jose Antonio Magaña-Serrano^f

The pulmonary hypertension of the chronic kidney disease

La hipertensión pulmonar de la enfermedad renal crónica está contemplada en el grupo 5 de la clasificación de hipertensión pulmonar de la Organización Mundial de la Salud. Su mecanismo es multifactorial y poco conocido. Su importancia ha incrementado debido a su impacto en la supervivencia de acuerdo a si el paciente recibió un trasplante renal, al mayor riesgo de pérdida temprana del injerto renal y a las estancias hospitalarias mayores. En esta revisión, se analiza el panorama de la enfermedad renal crónica en México y Latinoamérica, la epidemiología, los mecanismos fisiopatológicos, el proceso diagnóstico y el tratamiento de la hipertensión pulmonar en la enfermedad renal crónica.

Pulmonary hypertension in chronic kidney disease is included in the group 5 of the pulmonary hypertension classification of the World Health Organization. Its mechanism is multifactorial and little known. Its importance has increased due to its impact on survival according to whether they received a kidney transplant, the greater risk of early renal graft loss and major hospital stays. In this review, we analyze the panorama of chronic renal disease in Mexico and Latin America, the epidemiology, pathophysiological mechanisms, the diagnostic process and the treatment of pulmonary hypertension in chronic kidney disease.

Palabras clave

Hipertensión pulmonar
 Enfermedad renal crónica
 Insuficiencia renal crónica
 Diálisis peritoneal

Keywords

Hypertension, pulmonary
 Chronic kidney disease
 Renal insufficiency, chronic
 Peritoneal dialysis

^aDepartamento de Hipertensión Pulmonar y Corazón Derecho, Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México

^bDepartamento de Cardiología. Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, del Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México

^cDivisión de Auxiliares de Diagnóstico y Tratamiento. Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, del Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México

^dUnidad de Investigación en Enfermedades Nefrológicas. Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, del Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México

^eDirección Médica. Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, del Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México

^fDivisión de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante. Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, del Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México

Comunicación con: Luis Efen Santos Martínez
 Correo electrónico: luis.santosma@imss.gob.mx

Introducción

La hipertensión pulmonar (HP) no es una enfermedad en sí, en realidad es una condición hemodinámica y fisiopatológica encontrada en varios escenarios clínicos.¹ Es importante distinguirla de la hipertensión arterial pulmonar (HAP), dado que la primera es un aumento de la presión arterial pulmonar (PAP) media, mientras que la HAP es un subtipo de HP y corresponde al grupo 1 de la clasificación de HP de la Organización Mundial de la Salud (OMS/WHO) (cuadro I). Así, es conveniente puntualizar que la definición de HP es hemodinámica (cuadro II), y para identificar a los pacientes con HAP se deben descartar otras causas de HP apoyándose en datos clínicos y resultados de auxiliares diagnósticos bajo la guía de un flujograma bien establecido.² La importancia de identificar a los pacientes con HAP radica en que es una entidad que condiciona un deterioro progresivo tanto de la circulación pulmonar (remodelación arterial), como del corazón (falla ventricular derecha).³

La HP en la enfermedad renal crónica (ERC), con o sin terapia dialítica, se incluye en el grupo 5 de la OMS/WHO para HP, en el subgrupo “otros”.² Actualmente, el estudio de la HP en este grupo de pacientes ha tenido un auge por 2 razones: la primera es el impacto en la supervivencia (SV) de la HP en los pacientes con ERC terminal que no reciben un trasplante renal (TR) durante el seguimiento, tanto en hemodiálisis (HD), como en diálisis peritoneal (DP) (SV a 1, 3 y 5 años sin HP de 97%, 79% y 66% frente a con HP de 79%, 43% y 25% respectivamente);⁴ y la segunda razón es que los pacientes con ERC terminal llevados a TR con un incremento de la PAP tienen mayor riesgo de disfunción temprana del injerto (43% frente a 6% sin HP), en especial en receptores de donador cadavérico, y en estancias hospitalarias mayores.^{4,5,6}

La importancia de la enfermedad renal crónica. El panorama en Latinoamérica, México y los descendientes de mexicanos

En la ERC hay daño renal (albuminuria > 30 mg/día, anormalidades en el sedimento urinario, alteraciones histológicas, anormalidades por imagen) y deterioro de la función renal estimada por el índice de filtración glomerular (IFG) por ≥ 3 meses,⁷ y se estadifica con base en el IFG y el índice de albuminuria/creatinuria (Kidney Disease Improving Global Outcome [KDIGO, por sus siglas en inglés])⁸ (figura 1). Su prevalencia es de 11-13% en el mundo (diabetes mellitus [DM] 8.2%),⁷ con un 6-8% de los casos en estadios G3a-G5,⁹ y mortalidad estandarizada de 19.2 pacientes/100 000 habitantes (incremento del 1.2% desde 2005). Para 2015, Latinoamérica tuvo la tasa más

alta de muertes por ERC a nivel mundial (1º lugar: México).¹⁰

Latinoamérica ($\pm 7.5\%$ de la población mundial; México y Brasil sumaron el 50%), aunque con un ancestro y lenguas en común, es muy heterogénea en cuanto a su población (nativos americanos, blancos, mestizos, descendientes de africanos). La prevalencia de ERC terminal ha aumentado de manera sostenida 6.8%/año (33 casos por millón de habitantes [PMH] en 1993 a 168 casos/ PMH en 2005), como consecuencia del aumento en la longevidad, la epidemia de DM y los cambios en el estilo de vida. Al igual que en los países desarrollados, la nefropatía diabética es la principal causa de ERC terminal en la región (30% de los casos), donde los países con mayor incidencia son: Puerto Rico (65%), México (51%), Venezuela (42%) y Colombia (35%).¹¹

A pesar de esto, en los países de más bajos ingresos de la región, los factores desencadenantes relacionados a la pobreza (pobre higiene, agua de poca calidad para beber, contaminantes ambientales, pesticidas, abuso de analgésicos, herbolaria, exposición a aditivos no regulados en los alimentos, enfermedades transmisibles -esquistosomiasis, tuberculosis, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y de la hepatitis C-) siguen siendo importantes.^{11,12,13}

En el mundo, la DM y la hipertensión arterial sistémica (HAS) son las 2 principales causas de ERC, pero no se puede olvidar a la obesidad, pues aumenta el riesgo de ERC de 2 a 7 veces, además de estar fuertemente relacionada a la aparición de DM y HAS, lo que la puede situar como el factor de riesgo más importante.^{14,15} El cuadro III muestra datos relevantes acerca de estos problemas con relación a la población mexicana.^{16,17,18,19,20}

En México no se cuenta con un registro nacional para la ERC, a pesar de ser un problema de salud en aumento y la 10ª causa de muerte (13 300 casos de enero a noviembre del 2015);²¹ la información se extrapola del Centro de Trasplante de Órganos y Tejidos de Jalisco para la comparación internacional. Para 2014, la incidencia de ERC terminal tratada (ERCTT) en ese estado (421 casos/PMH) se encontraba entre las más altas a nivel mundial junto con Taiwán (455 casos PMH) y los Estados Unidos de Norteamérica (EUA), (370 casos/ PMH). Esto representó un incremento de 93% del 2000 al 2014. Además, el 58% de los nuevos casos son por nefropatía diabética (244 casos; 1º a nivel mundial), solo por detrás de Singapur (66%) y Malasia (63%), aunque del 2011 al 2014 disminuyó ± 20 -22% este indicador.

A pesar de esto, hasta el momento, Jalisco tiene la 7ª prevalencia más alta de ERCTT a nivel mundial (Taiwán, Japón, EUA, Singapur, Portugal, República de Corea con tasas de 1572 a 3219 casos/

Cuadro I Clasificación actualizada de la hipertensión pulmonar (adaptado de referencia 2)

1. Hipertensión arterial pulmonar (HAP)

HAP idiopática

HAP hereditaria

1.2.1. BMPR2

1.2.2. ALK-1, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK3

1.2.3. Desconocido

1.3. Inducida por fármacos y toxinas

1.4. Asociada con:

1.4.1. Enfermedad del tejido conectivo

1.4.2. Infección por VIH

1.4.3. Hipertensión portal

1.4.4. Enfermedad cardíaca congénita

1.4.5. Esquistosomiasis

1' Enfermedad veno-oclusiva pulmonar y/o hemangiomatosis capilar pulmonar

1'' Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido

2. Hipertensión pulmonar debida a enfermedad del corazón izquierdo

2.1. Disfunción sistólica del ventrículo izquierdo

2.2. Disfunción diastólica del ventrículo izquierdo

2.3. Enfermedad valvular

2.4. Obstrucción del tracto de entrada/salida del corazón izquierdo congénita/adquirida y miocardiopatías congénitas

3. Hipertensión pulmonar debida a enfermedades pulmonares y/o hipoxia

3.1. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

3.2. Neumopatía intersticial

3.3. Otras neumopatías con patrón mixto restrictivo y obstructivo

3.4. Desórdenes respiratorios del sueño

3.5. Desórdenes de hipoventilación alveolar

3.6. Exposición crónica a elevada altitud

3.7. Enfermedades del desarrollo pulmonar

4. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

5. Hipertensión pulmonar con mecanismos multifactoriales poco claros

5.1. Desórdenes hematológicos: anemia hemolítica crónica, desórdenes mieloproliferativos, esplenectomía

5.2. Desórdenes sistémicos: sarcoidosis, histiocitosis pulmonar, linfangioleiomiomatosis

5.3. Desórdenes metabólicos: enfermedades del almacenamiento del glucógeno, enfermedad de Gaucher, desórdenes tiroideos

5.4. Otros: obstrucción tumoral, mediastinitis fibrosante, enfermedad renal crónica con o sin diálisis, hipertensión pulmonar segmentaria

Cuadro II Definición hemodinámica de hipertensión pulmonar (adaptado de referencia 2)

Definición	Características***	Grupo clínico OMS
Hipertensión pulmonar	PMAP \geq 25 mmHg	Todos
HP precapilar	PMAP \geq 25 mmHg POAP/PCAP \leq 15 mm Hg	1, 3, 4 y 5
HP poscapilar	PMAP \geq 25 mmHg POAP/PCAP \geq 15 mmHg	2 y 5
Aislada	GDP $<$ 7 mmHg	
Combinada con precapilar	GDP \geq 7 mmHg	

HP = hipertensión pulmonar; PMAP = presión media de la arteria pulmonar; POAP/PCAP = Presión de oclusión de la arteria pulmonar/presión en cuña de la arteria pulmonar; GDP = Gradiente diastólico de presión pulmonar (GDP = presión diastólica de la arteria pulmonar (PDAP) – POAP/PCAP)

*** Las mediciones hemodinámicas deben llevarse a cabo en reposo

PMH), con un incremento de 481% del 2000 al 2014. De todos los casos existentes \pm 60% de los pacientes recibieron diálisis como terapia sustitutiva, en el resto TR, y a nivel mundial es el 10° lugar en pacientes en terapia sustitutiva con 959 casos/PMH (1° Taiwán con 3093 casos/PMH), de los cuales el 47% están en DP y 53% en HD en una unidad. Para el 2014, junto con Holanda, fue el primer lugar en TR (60 injertos/PMH), aunque el mayor número de TR por cada mil pacientes en diálisis (TRPMPD) fue de Noruega (205 TRPMPD).²² Estos números

contrastan con los 19 TR/PMH reportados en 2012 en la región de Latinoamérica.²³ Hasta el momento, la gran mayoría de los injertos provienen de donadores vivos (85%), y junto con algunos países se mantiene con una de las tasas más altas de pacientes con injertos funcionales (Noruega con 657/PMH, Portugal con 642/PMH, EUA con 630/PMH y España con 605/PMH) (cuadro IV).²²

El 80% de los pacientes mexicanos con ERC terminal son atendidos por el Instituto Mexicano del Seguro Social (cobertura al 62% de la población nacional),

Figura 1 Pronóstico de enfermedad renal crónica KDIGO 2012 (adaptado de referencia 8)

Pronóstico de edad renal crónica KDIGO 2012			Categorías de albuminuria persistente***		
			A1 Normal a levemente aumentado < 30 mg/g	A2 Moderadamente aumentado 30-300 mg/g	A3 Grave- mente aumentado > 300 mg/g
IFG (mL/min/1.73 m2)	G1 Normal o alto	\geq 90			
	G2 Levemente disminuido	60-89			
	G3a Levemente a moderadamente disminuido	45-59			
	G3b Moderada a gravemente disminuido	30-44			
	G4 Gravemente disminuido	15-29			
	G5 Falla renal	< 15			

IFG = índice de filtración glomerular

***Índice de albuminuria/creatinuria

■ : bajo riesgo; ■ : aumento moderado del riesgo; ■ : alto riesgo; ■ : muy alto riesgo

con una prevalencia general de 495 casos/PMH, con 8.5% que está en estadios KDOQI 3-5 (4.6% en EUA). En un medio urbano de pacientes asegurados se estimó una prevalencia de 626 034 casos/PMH en estadio KDOQI 1; 289 181 casos/PMH en el 2; 80 788 casos/PMH en el 3; 2855 casos/PMH en el 4, y 1142 casos/PMH en el 5.²⁴

En México, el 3% de la población vive con menos de 1.9 dólares al día, y el número de pobres es de alrededor de 50 millones.²⁵ Una cohorte en población pobre rural y urbana detectó proteinuria en 11.4%, HAS en 62%, DM en 41% (18-40 años: 9%; 41-60 años: 51%, y > 60 años: 40%), y un IFG < 60 mL/min/1.73 m² en 16% de los sujetos.²⁶

En los EUA, los hispanos (mayoritariamente de ascendencia mexicana) tienen una incidencia 1.5 veces mayor a la de los blancos no hispanos de padecer ERC, y la nefropatía diabética predomina en ellos (59% frente a 39%). Hay que tomar en cuenta que, al ser parte de las minorías en ese país, tienen menor cobertura por parte de los seguros de salud, lo que retrasa las referencias y revisiones especializadas, y que, a pesar de esto, su mortalidad es menor a la de los blancos no hispanos.²⁷

Con este panorama es posible estimar la carga económica de la ERC, por ejemplo, EUA trató 900 000 pacientes con ERC terminal en 2009 con un costo estimado de 40 000 millones de dólares.¹⁵

La epidemiología de la hipertensión pulmonar en la enfermedad renal crónica

El ecocardiograma transtorácico (ECOTT) es útil como herramienta diagnóstica en el campo de la HP, sin embargo, solo se puede calcular la presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) en 70% de los sujetos en la población general (valor medio 28 mmHg).²⁸ Además, se debe recalcar el efecto de la edad (incremento de 28%/10.6 años), la presión de pulso y la presión telediastólica del ventrículo izquierdo (VI) en la PSAP, pero sobretodo su asociación con mortalidad en la población general (HR 1.46 a 2.74/10 mmHg).²⁸

Hasta el momento no hay estudios epidemiológicos para HP con cateterismo cardiaco (CCD); la cohorte ecocardiográfica Armadale (Australia) detectó HP en 9.1% (936 de 10 314 sujetos), la mayoría en relación a enfermedad cardiaca izquierda (68%), el resto con enfermedad respiratoria/síndrome de apnea obstructiva del sueño (9%), tromboembolia pulmonar crónica (2%), causas "misceláneas" (2.7%), y no clasificables (15%). El 2.7% de la cohorte tenía HAP confirmada por CCD, y tan solo el 0.9% correspondieron a HAP idiopática (4.8 casos/100 000 habitantes).²⁹

Existen problemas inherentes a los estudios realizados para estimar la prevalencia de HP en ERC/ERC terminal (evidencia retrospectiva, pocos pacientes evaluados y limitaciones metodológicas).³⁰ A conti-

Cuadro III Datos relevantes en población mexicana

- Autoreporte de DM en adultos: 9.4% (2016) vs. 7.6% (2006) vs. 9.2% (2012).¹⁶
- Prevalencia DM 2 14.4% con análisis sanguíneo (ENSANUT 2006).¹⁷
- Entre los miembros de la OCDE la más elevada prevalencia (15.9%), y el inicio más temprano entre los miembros (23.8% de los 40-59 años y 5.9% de los 20-39 años con un promedio de la OCDE de 8.9% y 1.7%, respectivamente).¹⁸
- Los países con mayor número de casos con DM en orden son China, India, EUA, Brasil, Rusia y México (Federación Internacional de Diabetes).¹⁹
- Examen general de orina y microalbuminuria en 14.2% de los diabéticos.¹⁶
- 1.2% de los diabéticos están en diálisis (1.5% en 2006 y 1.4% en 2012).¹⁶
- Entre los pacientes con DM 2 el 9.4% de los ingresos hospitalarios tuvieron relación con la ERC.²⁰
- México invierte entre 5 y 14% de su presupuesto de salud para tratar la DM y sus complicaciones.¹⁹
- 46% de los diabéticos implementan medidas para retrasar las complicaciones.¹⁶
- Autoreporte de HAS 25.5% (igual que 2012).¹⁶
- Prevalencia de sobrepeso/obesidad (IMC \geq 25 Kg/m²) de 72.5% (71.2% en 2012).¹⁶
- En hombres de 1988-2016 el sobrepeso aumento 1% y la obesidad 43%. En mujeres (20-49 años de edad) el sobrepeso aumento 42% y la obesidad 291% de 2000-2016.¹⁶
- Segundo lugar en sobrepeso (1° Chile) y obesidad (1° EUA).¹⁸

DM = diabetes mellitus; DM 2 = diabetes mellitus tipo 2; ENSANUT = Encuesta Nacional de Salud y Nutrición; OCDE = Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos; EUA = Estados Unidos de Norteamérica; ERC = enfermedad renal crónica; HAS = hipertensión arterial sistémica; IMC = índice de masa corporal

nuación se exponen algunos puntos de interés al respecto:

- Uso de la PSAP obtenida por ECOTT para el diagnóstico.³⁰
- Puntos de corte de PSAP amplios (25 a 45 mmHg).³⁰
- La edad de los pacientes estudiados influye en los resultados, probablemente con relación a las comorbilidades existentes.⁴
- El uso o no de terapia sustitutiva dialítica, por ejemplo, los pacientes en estadio KDOQI 5 sin diálisis tienen una frecuencia de HP de $\pm 25\%$, aquellos en DP $\pm 15\%$ y con HD $\pm 42\%$.³⁰
- El tiempo en HD, ya que 18% de los sujetos desarrollan HP durante la terapia, en especial durante el 1º año.⁴
- La mayoría de los estudios están hechos en el Medio Oriente.³⁰

Dos estudios con diagnóstico por ECOTT de HP son de utilidad: el primero de Yang *et al.*,³¹ que detectó HP (PSAP > 35 mmHg) en 29% de los pacientes sin comorbilidades cardiopulmonares preexistentes o condiciones relacionadas a enfermedades del grupo 1 de HP de la OMS/WHO, en estadios KDOQI 1-3: 24% de los sujetos con IFG ≥ 60 mL/min/1.73 m² y en 48% con un IFG menor. Se encontró que los valores de péptido natriurético cerebral, el

diámetro de la aurícula izquierda y el IFG son determinantes independientes de la PSAP.³¹ El segundo es la Cohorte de Insuficiencia Renal Crónica (CRIC, por sus siglas en inglés), que evaluó pacientes en diferentes estadios KDOQI de ERC/ERC terminal, y detectó HP (PSAP > 35 mmHg y/o GIT > 2.5 m/s) en el 21% de los sujetos (estadio 1 con 5.9%, 2 con 10.9%, 3a con 21%, 3b con 21.9%, 4 con 26.5% y 5 con 32.8%). Los pacientes con HP tuvieron mayor número de comorbilidades subyacentes y uso de fármacos, aunque ciertas características se asociaron con mayor probabilidad a HP (mayor edad, hemoglobina < 10 g/dL, fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (VI) baja, e hipertrofia del VI).³²

La frecuencia de HP en el estudio PEPPER¹ (Prevalence of Precapillary Pulmonary arterial hypertension in patients with End-stage Renal disease) es muy alta (77% de pacientes en HD postdiálisis y 71% sin diálisis), pero su importancia radica en haber diagnosticado HP por cateterismo cardiaco (PAP-media ≥ 25 mmHg) y evaluar a paciente con ERC/ERCT en estadios 4 y 5, clase funcional \geq II de la OMS/WHO con disnea no explicable (anemia, neoplasias malignas, enfermedad cardiaca y/o pulmonar), y sin uso de vasodilatadores pulmonares. Se detectaron 4 casos de HP precapilar (presión de oclusión de la arteria pulmonar o [POAP] ≤ 15 mmHg) en el grupo con HD y 2 en su contraparte (3 casos se consideraron del grupo 1 o 5 de la clasificación de la OMS/WHO para HP).¹

Cuadro IV Comparación entre países de Latinoamérica y otros de interés en 2014 (adaptado de referencia 22)

	Incidencia		Prevalencia		Trasplante renal	
	ERCTT PMH	ERCTT por DM PMH	ERCTT PMH	Diálisis PMH	PMPD	Pacientes con Injerto funcional PMH
Jalisco	421	58	1568	979	62	590
Chile	157	44	1301	1094	15	207
Brasil	180	39	773	549	51	224
Argentina	155	36	856	665	45	191
Uruguay	151	25	1122	756	53	366
Colombia	88	-	604	493	32	111
España	132	24	1168	563	101	605
EUA	370	44	2076	1498	38	630

ERCTT = enfermedad renal crónica terminal tratada; PMH = pacientes por millón de habitantes; DM = diabetes mellitus; PMPD = por mil pacientes en diálisis; EUA: Estados Unidos de Norteamérica

Los mecanismos fisiopatológicos en el desarrollo de la hipertensión pulmonar en la enfermedad renal crónica

Los pacientes con ERC/ERC terminal tienen una importante sobreposición de la nefropatía *per se*, debido a sus condiciones precipitantes y comorbilidades con las causas tradicionales de HP. Sin embargo, hay un 30-60% de pacientes con ERC y HP no clasificables en los grupos 1-4 de la OMS/WHO, y que son conocidos como HP “no explicable”.⁴

La patogénesis de la HP “no explicable” tiene una sinergia entre el aumento en la resistencia vascular pulmonar (RVP), el gasto cardiaco (GC) y la presión venosa pulmonar (PvP) (figura 2).⁴

Aumento de la resistencia vascular pulmonar

Las alteraciones hormonales y metabólicas propias de la uremia producen un desequilibrio entre las sustancias vasodilatadoras (prostaciclina y óxido nítrico) y vasoconstrictoras (endotelina-1, dimetilarginina asimétrica plasmática -ADMA-, y tromboxano), que tiene como resultado la vasoconstricción y disminución de la distensibilidad vascular pulmonar, además de la inhibición en la síntesis de óxido nítrico por el ADMA. Esta disfunción endotelial urémica no es exclusiva de los pacientes en HD, y también se observa en aquellos en DP.⁴

En el 60 al 75% de las autopsias de pacientes en HD se encuentran calcificaciones metastásicas pulmonares (paredes alveolares y de los vasos sanguíneos) como resultado de un aumento del producto calcio x fósforo,³³ además, hay estudios que han detectado una elevación de la hormona paratiroidea, así que, teóricamente, esto podría explicar un aumento de la RVP, sin embargo, la evidencia es insuficiente y contradictoria hasta el momento.⁴ Aunque la ERC *per se* no incrementa el riesgo de HP tromboembólica crónica³⁴ (grupo 4 de la OMS/WHO), esta podría estar presente, principalmente, en los casos de tromboemias recurrentes de las fistulas arteriovenosas (FAV) o injertos vasculares en los pacientes con HD, si bien la evidencia aún no es suficiente.

Entre otros factores que pudieran contribuir a la vasoconstricción y remodelación vascular pulmonar están la hipoxemia asociada con el síndrome de apnea obstructiva del sueño (60% de los pacientes con ERC),⁴ el incremento en las concentraciones de ADMA en estos pacientes, y la activación de neutrófilos por exposición a bio-membranas dializantes poco compatibles.³⁰

Aumento del gasto cardiaco

Las FAV creadas con fines de HD aumentan el GC, y existe la sospecha de que aquellas con flujos mayores a

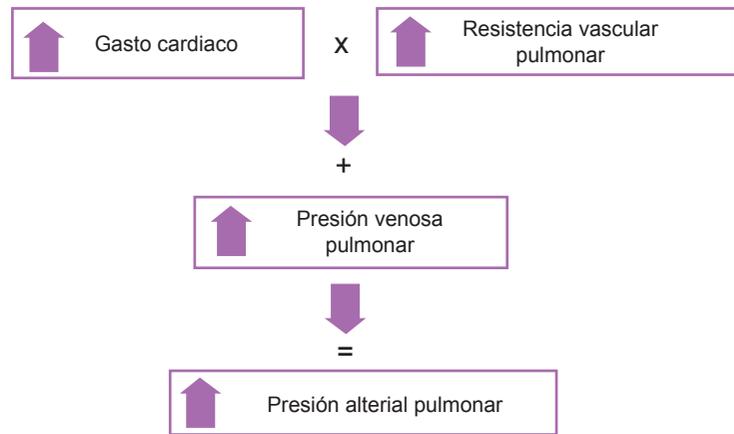


Figura 2 Determinantes hemodinámicos del aumento en la presión arterial pulmonar (adaptado de referencia 4)

1-1.5 litros/min (\pm 20% de recirculación pulmonar),³⁵ las de localización más proximal (braquiales)⁴ y aquellas con mayor tiempo,³⁰ pudieran estar más relacionadas a la aparición de HP. En estados de falla cardiaca por alto gasto cardiaco y FAV, la compresión de la FAV disminuye el GC y la PAP, lo que motiva la ligadura quirúrgica de la misma. La anemia incrementa el GC a través de vasodilatación sistémica y expansión de la volemia,³⁶ y aunque los pacientes con HP y ERC tienen menores niveles de hemoglobina que sus contrapartes, al final todos tienen anemia. Además, el uso de eritropoyetina no ha demostrado corregir la HP.⁴

Aumento de la presión venosa pulmonar

Aparentemente, el aumento de la PvP (POAP > 15-18 mmHg) es el factor más consistentemente relacionado a HP en estos pacientes (OR 21.9, con disfunción diastólica del VI). Su incremento es resultado de alteraciones en la estructura del VI, sobrecarga crónica de volumen, mayor poscarga del VI (HAS), alteraciones miocárdicas urémicas, estrés hipoxémico mediado por la anemia, y alteraciones coronarias macro y microvasculares. Como consecuencia de estos cambios en la PvP hay remodelación vascular pulmonar (engrosamiento de la membrana basal de los capilares pulmonares y proliferación del tejido conectivo que rodea a los alveolos).⁴

El proceso diagnóstico en el paciente con enfermedad renal crónica

Existen dos posibles escenarios en los que se puede diagnosticar HP: el primero es en el caso de aquellos sujetos con datos clínicos que pudieran ser compatibles con aumento de la PAP, como disnea, congestión

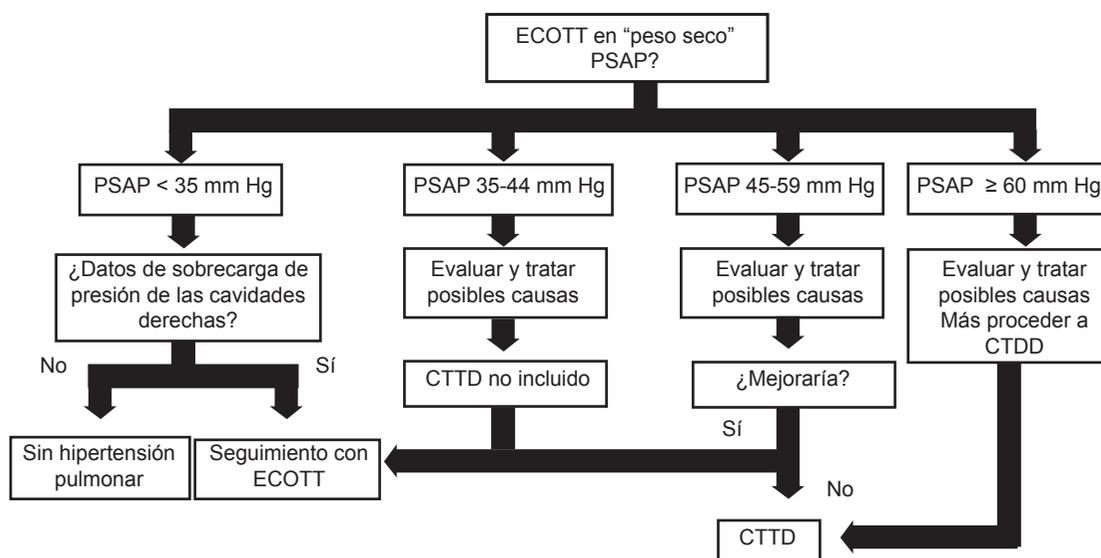


Figura 3 Propuesta de algoritmo diagnóstico para hipertensión pulmonar en pacientes con enfermedad renal crónica terminal en protocolo de trasplante renal (adaptado de referencia 6)

venocapilar sistémica, dolor torácico o síncope; o un segundo escenario el de aquellos casos valorados para TR. La primera fase del diagnóstico implica una exploración física detallada, incluso evaluando el comportamiento de la presión arterial sistémica (PAS) a la maniobra de Valsalva (normalmente 4 fases: 1) incremento transitorio, 2) normalización al mantener la maniobra, 3) aumento al terminar la maniobra, y 4) incremento varios segundos después de finalizada la maniobra).

En la búsqueda de datos clínicos que orienten a una etiología específica de la HP, los casos con aumento de la PVp mantienen una PAS incrementada durante la segunda fase de la maniobra,³⁷ y la búsqueda de otros datos que pudieran orientar a alguna etiología específica. Posteriormente, deberá de seguirse el flujograma recomendado por la OMS/WHO para el diagnóstico de la HP, y cuya finalidad es la de determinar la presencia de datos sugestivos de sobrecarga de presión de las cavidades cardíacas derechas y alguna posible etiología de la HP.²

Aunque la mayoría de la literatura se enfoca en la medición de la presión sistólica del VD (PSVD) y PSAP, en los pacientes con sospecha de HP se deben resaltar otros parámetros de utilidad para el corazón derecho: velocidad telediastólica de regurgitación de la arteria pulmonar, la relación del VD/VI, tiempo de aceleración del tracto de salida del VD, el desplazamiento sistólico del plano anular tricuspídeo, el tiempo de relajación isovolumétrica del VD, y el diámetro de la vena cava inferior con el grado de colapso inspiratorio.

En caso de hallazgos anormales se deberán evaluar además, el volumen de la aurícula derecha, el índice

de función del VD, los índices tisulares del VD, el índice de excentricidad, el gasto cardíaco, la resistencia vascular pulmonar, los datos de disfunción diastólica del VI, la morfología/función valvular, y la búsqueda de cortocircuitos anatómicos cardíacos.³⁸

La PSVD se calcula utilizando la velocidad pico de regurgitación tricuspídea (V_{TR}) junto con la estimación de la presión de la aurícula derecha (PAD) a través del grado de colapso inspiratorio de la vena cava inferior: $PSVD = 4(V_{TR})^2 + PAD$. En caso de no haber un gradiente a través del tracto de salida del VD o de la válvula pulmonar (obstrucción) la PSVD es igual a la PSAP.³⁹ En un estudio con 89% de sujetos con HP y uso de CCD, el 50% de las mediciones de PSAP obtenida en forma invasiva tuvieron una diferencia ≥ 10 mmHg con respecto al ECOTT, y el problema radicó, primordialmente, en la PAD estimada.^{38,40}

La OMS/WHO recomienda clasificar a los pacientes con sospecha de HP por los hallazgos ecocardiográficos en: 1) baja probabilidad para HP ($V_{TR} \leq 2.8$ cm/s o no medible sin otros datos de HP); 2) probabilidad intermedia para HP (un $V_{TR} \leq 2.8$ cm/s o no medible con otros datos de HP, o un V_{TR} 2.9 a 3.4 cm/s en el ECOTT), o 3) probabilidad alta para HP (un V_{TR} 2.9 a 3.4 cm/s con otros datos de HP o un $V_{TR} > 3.4$ cm/s). En caso de sospecha de HP en el primer grupo solo se requiere seguimiento ecocardiográfico (IIa/C). En el segundo grupo se puede considerar el CCD (IIa/B), mientras que en el tercero es mandatorio someter el paciente a CCD (I/C).²

En los pacientes candidatos a TR, la Guía de Práctica Clínica para Enfermedades Cardiovasculares en Pacientes en Diálisis 2005 de la KDOQI recomienda

llevar a cabo el ECOTT al alcanzar el “peso seco” (1-3 meses del inicio de la terapia dialítica), y el proceso a seguir se refleja en la figura 3.⁶

En cualquiera de los dos escenarios, el diagnóstico de las etiologías del grupo 1 o 5 de la OMS es por exclusión. Sabemos que al disminuir el IFG la proporción de casos de HAP disminuye (4% en el Registro REVEAL), y por el contrario, aumentan los pacientes del grupo 2 de la OMS.⁴¹

Durante el CCD aquellos pacientes con PMAP \geq 25 mmHg, POAP $>$ 15 mmHg y RVP $>$ 3 unidades Wood (UW) con un GC $>$ 7.5 Lpm en presencia de una FAV con flujo $>$ 1.5 Lpm deberán de someterse a nuevas mediciones después de haber hecho compresión de la FAV por más de 3 minutos.⁶

Tratamiento de la HP en la enfermedad renal crónica

El tratamiento en esta forma de HP de causa multifactorial² va a depender de la causa. Por lo que establecer la etiología es importante, más aún que el CCD se considera indispensable para iniciar algún tratamiento vasodilatador pulmonar, y en algunos casos, incluso, el cateterismo cardíaco izquierdo podría ser necesario.

El tratamiento de soporte² incluye oxígeno, diuréticos, anticoagulación y ejercicio programado. El oxígeno se recomienda en cualquier tipo de HP que esté con hipoxemia. La meta es mantener la saturación parcial de oxígeno $>$ 90%. El uso de oxígeno es clave en la HP de grupo 3. El efecto de reducción de la mortalidad se observó en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica e hipoxemia. El uso de diuréticos se recomiendan en la HP de grupo 2, y deberán considerarse en todo paciente que tenga congestión venosa sistémica (edema de miembros inferiores, congestión hepática, ingurgitación yugular). La anticoagulación es fundamental en el tratamiento de los pacientes del grupo 4, en otras formas de HP como en la HAP idiopática se demostró un beneficio modesto en la mortalidad, aunque fue un estudio retrospectivo y solo está indicado en la forma idiopática, hereditaria y la asociada a medicamentos anorexígenos. En cuanto al ejercicio, estos pacientes deberán incluirse en un programa de ejercicio supervisado, ya que tiene efecto benéfico en la clase funcional y en la caminata de 6 minutos.

No obstante, los vasodilatadores pulmonares específicos (inhibidores de la fosfodiesterasa 5, análogos de las prostaciclina, antagonistas del receptor de la

endotelina, estimuladores de la guanilato-ciclasa, agonistas del receptor IP) han sido estudiados ampliamente en la HP del grupo 1 con resultados de beneficio, en otras formas de HP su uso puede ser deletéreo, como ejemplo, el efecto de la desigualdad de la ventilación/perfusión que causan en la HP de grupo 3, o del incremento de la presión final diastólica del VI en la HP de grupo 2.

Por lo que es importante establecer el compromiso precapilar de la HP y poder iniciar tratamiento vasodilatador pulmonar, en el único estudio realizado con CCD,¹ se encontró que ninguno de los 6 pacientes con HP precapilar tuvo respuesta al reto vasodilatador pulmonar. Por lo que iniciar tratamiento con fármacos bloqueadores de los canales del calcio (diltiacem, amlodipina o nifedipina) de primera intención y sin CCD, no tiene sentido. El uso de sitaxsentan en la ERC⁴ demostró mejoría en la proteinuria, presión sanguínea, ácido úrico, y ADMA que correlacionaron con la rigidez arterial, además de la seguridad al utilizar el sildenafil en la disfunción eréctil en ERC,⁴ lo cual abriría la posibilidad de su uso en HP precapilar.

La alta prevalencia de enfermedad cardíaca del VI con alteraciones en la complacencia ventricular impide el uso de estos vasodilatadores pulmonares, debido al riesgo de sobrecarga de volumen y edema pulmonar. El uso de bosentan en el estudio REACH-1 en pacientes con HP e insuficiencia cardíaca mostró incremento en el número de episodios de falla cardíaca,⁴² o en aquellos tratados con epoprostenol IV (Flolan) mostraron una disminución en la supervivencia;⁴³ lo que señala el riesgo de usar estos medicamentos específicos en pacientes con ERC y enfermedad del VI o con sobrecarga de volumen.

En conclusión, en el tratamiento de los pacientes con HP y ERC, lo primero que se recomienda es tratar la disfunción miocárdica y el estado de sobrecarga de volumen. Hacer la evaluación hemodinámica en “estado seco”, y después valorar la posible coexistencia de entidades de los grupos 1, 3 o 4 como contribuyentes de la HP, y en casos seleccionados de HP precapilar, valorar el tratamiento con fármacos específicos.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

1. Pabst S, Hammerstingl C, Hundt F, Gerhardt T, Grohe C, Nickenig G et al. Pulmonary hypertension in patients with chronic kidney disease on dialysis and without dialysis: results of the PEPPER-Study. *PLoS ONE*. 2012;7(4):e35310.
2. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the

- diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Pediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016;37(1):67-119.
3. Vonk-Noordegraaf A, Haddad F, Chin KM, Forfia PR, Kawut SM, Lumens J *et al.* Right heart adaptation to pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:D22-33.
 4. Sise ME, Courtwright AM, Channick RN. Pulmonary hypertension in patients with chronic and end-stage kidney disease. *Kidney Int*. 2013;84:682-92.
 5. Casas-Aparicio G, Castillo-Martínez L, Orea-Tejeda A, Abasta-Jiménez M, Keirns-Davies C, Rebollar-González V. The effect of successful kidney transplantation on ventricular dysfunction and pulmonary hypertension. *Transplant Proc*. 2010;42(9):3542-48.
 6. Lentine KL, Villines TC, Axelrod D, Kaviratne S, Weir MR, Costa SP. Evaluation and management of pulmonary hypertension in kidney transplant candidates and recipients: concepts and controversies. *Transplantation*. 2017;101(1):166-81.
 7. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, *et al.* Global prevalence of chronic kidney disease – A systematic review and meta-analysis. *PloS ONE*. 2016;11(7):e0158765.
 8. Inker LA, Astor BC, Fox CH, Isakova T, Lash JP, Peralta CA, *et al.* KDOQI US Commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of CKD. *Am J Kidney Dis*. 2014;63(5):713-35.
 9. de Lusignan S, Tomson C, Harris K, Van Vlymen J, Gallagher H. UK prevalence of chronic kidney disease for the adult population is 6.75% based on two creatinine readings [Erratum]. *Nephron Clin Pract*. 2012;120:c107.
 10. Wang H, Naghavi M, Allen C, Barber RM, Bhutta ZA, Carter A *et al.* Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden Study 2015. *Lancet*. 2016;388:1459-44.
 11. Cusumano AM, González C. Chronic kidney disease in Latin America: time to improve screening and detection. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(2):594-600.
 12. Martins D, Agodoa L, Norris K. Kidney disease in disadvantaged populations. *Int J Nephrol*. 2012;2012:469265.
 13. Garcia-Garcia G, Gutiérrez-Padilla AJ, Renoirte-Lopez K, Mendoza-Garcia M, Oseguera-Vizcaino MC, Perez-Gomez HR *et al.* Chronic kidney disease in homeless persons in Mexico. *Kidney Int Suppl*. 2013;3:250-53.
 14. Wickman C, Kramer H. Obesity and kidney disease: potential mechanisms. *Semin Nephrol*. 2013;33:14-22.
 15. Hall ME, do Carmo JM, da Silva AA, Juncos LA, Wang Z, Hall JE. Obesity, hypertension, and chronic kidney disease. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2014;7:75-88.
 16. Secretaría de Salud. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016. Ciudad de México: Secretaría de Salud; 2016. Disponible en: <http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/encuestas/resultados/ENSANUT.pdf>.
 17. Villalpando S, Rojas R, Shamah-Levy T, Ávila MA, Gaona B, De la Cruz V *et al.* Prevalence and distribution on type 2 Diabetes mellitus in Mexican adult population. A probabilistic survey. *Salud Publica Mex*. 2010;52 suppl I:S19-S26.
 18. Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos. Cardiovascular Disease and Diabetes: Policies for better Health and quality of care. Washington, D.C.; Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos; 2015. Disponible en: <https://www.oecd.org/mexico/Cardiovascular-Disease-and-Diabetes-Policies-for-Better-Health-and-Quality-of-Care-Mexico.pdf>
 19. Hernández-Ávila M, Gutiérrez JP, Reynoso-Noverón N. Diabetes mellitus en México. El estado de la epidemia. *Salud Publica Mex*. 2013;55(supl 2):S129-S136.
 20. Sánchez Díaz María del Rocío, Cortés Ramírez Mario, Muñoz Torres Abril, Alanís Cuevas Darío. Sistema de Vigilancia Epidemiológica Hospitalaria de Diabetes Tipo 2 / Cierre anual 2015 de la Secretaría de Salud, Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud, Dirección General de Epidemiología. Disponible en: http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/infoepid/bol_diabetes/dm2_2015.pdf
 21. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Principales causas de mortalidad por residencia habitual, grupos de edad y sexo del fallecido. Ciudad de México: Instituto Nacional de Estadística y Geografía; 2015. Disponible en: <http://www.inegi.org.mx/est/contenidos/proyectos/registros/vitales/mortalidad/tabulados/PC.asp?t=14&c=11817>
 22. United States Renal Data System. 2016 USRDS Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. Volumen 2. Cap. 13.: International Comparison. Ann Arbor, Michigan: United States Renal Data System; 2016.
 23. Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión. Burden of disease prevalence and incidence of renal disease (ESRD) in Latin America. Panamá, Panamá: Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión; 2015. Disponible en: <http://www.slanh.net/wp-content/uploads/2015/09/RLADT-WCN-2012.pdf>
 24. Amato D, Alvarez-Aguilar C, Castañeda-Limones R, Rodríguez E, Avila-Diaz M, Arreola F *et al.* Prevalence of chronic kidney disease in an urban Mexican population. *Kidney Int*. 2005;68 Suppl (97):S11-S17.
 25. The World Bank. Poverty & Equity Data. Washington D.C.: The World Bank; 2016.
 26. Gutiérrez-Padilla AJ, Mendoza-Garcia M, Plascencia-Perez S, Renoirte-Lopez K, Garcia-

- Garcia G, Lloyd A *et al.* Screening for CKD and cardiovascular disease risk factors using mobile clinics in Jalisco, Mexico. *Am J Kidney Dis.* 2010;55:474-84.
27. Lora CM, Daviglius ML, Kusek JW, Porter Am, Ricardo AC, Go AS *et al.* Chronic kidney disease in United States hispanics: A growing public Health problem. *Ethn Dis.* 2009;19(4):466-472.
 28. Lam CSP, Borlaug BA, Kane GC, Enders FT, Rodeheffer RJ, Redfield MM. Age-associated increase in pulmonary artery systolic pressure in the general population. *Circulation.* 2009;119:2663-70.
 29. Strange G, Playford D, Stewart S, Deague JA, Nelson H, Kent A *et al.* Pulmonary hypertension: prevalence and mortality in the Armadale echocardiography cohort. *Heart.* 2012;98(24):1805-11.
 30. Bolognani D, Rastelli S, Agarwal R, Fliser D, Ortiz A, Wiecek A *et al.* Pulmonary hypertension in CKD. *Am J Kidney Dis.* 2013;61(4):612-22.
 31. Yang QM, Bao XR. Pulmonary hypertension in patients with stage 1-3 chronic kidney disease. *Genet Mol Res.* 2014;13(3):5695-703.
 32. Navaneethan SD, Roy J, Tao K, Brecklin CS, Chen J, Deo R *et al.* Prevalence, predictors and outcomes of pulmonary hypertension in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27:877-86.
 33. Thurley PD, Duerden R, Roe S, Pointon K. Rapidly progressive metastatic pulmonary calcification: evolution of changes on CT. *Br J Radiol.* 2009;82:e155-e159.
 34. Kim NH, Lang IM. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev.* 2012;21(123):27-31.
 35. Sofia M, Stanzola AA. Kidney pulmonary hypertension: another road on the map? *Multidiscip Respir Med.* 2011;6(3):150-152.
 36. Anand IS. Pathophysiology of anemia in heart failure. *Heart Failure Clin.* 2010;6:279-88.
 37. Opatowsky AR, Ojeda J, Rogers F, Arkles J, Liu T, Forfia PR. Blood pressure response to the Valsalva maneuver. A simple bedside test to determine the hemodynamic basis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(16):1352-53.
 38. Howard LS, Grapsa J, Dawson D, Bellamy M, Chambers JB, Masani ND *et al.* Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension: standard operating procedure. *Eur Respir Rev.* 2012;21:239-48.
 39. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher K, Solomon SD *et al.* Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;11(5):685-713.
 40. Fisher MR, Forfia PR, Chamera E, Houston-Harris T, Champion HC, Girgis RE *et al.* Accuracy of doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179:615-21.
 41. Navaneethan SD, Wehbe E, Heresi GA, Gaur V, Minai OA, Arrigain S *et al.* Presence and outcomes of kidney disease in patients with pulmonary hypertension. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9:855-63.
 42. Packer M, McMurray J, Massie BM, Caspi A, Charlon V, Cohen-Solal A *et al.* Clinical effects of endothelin receptor antagonism with bosentan in patients with severe chronic heart failure: results of a pilot study. *J Card Fail.* 2005;11(1):12-20.
 43. Califf RM, Adams KF, McKenna WJ, Gheorghide M, Uretsky BF, McNulty SE *et al.* A randomized controlled trial of epoprostenol therapy for severe congestive heart failure: The Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J.* 1997;134(1):44-54.