

República Dominicana
Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña
Facultad de Ciencias de la Salud
Escuela de Medicina
Hospital Dr. Salvador B. Gautier
Residencia de cardiología

RELACIÓN DE LA GEOMETRÍA VENTRICULAR IZQUIERDA Y LA FUNCIÓN
SISTÓLICA ENTRE PACIENTES DIABÉTICOS Y NO DIABÉTICOS CON
ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN HEMODIÁLISIS,
HOSPITAL SALVADOR B. GAUTIER.
ENERO – DICIEMBRE DE 2014.



UNPHU
Universidad Nacional
Pedro Henríquez Ureña

Tesis de pos grado para optar por el título de:
CARDIOLOGÍA, nivel Master

SUSTENTANTE

Dra. Luisa Yovanka Abreu Feliz

ASESORES

Dr. Claudio Almonte German (Clínico)

Dra. Claridania Rodríguez (Metodológico)

Los conceptos emitidos en la presente tesis de pos grado son de la exclusiva responsabilidad de la sustentante de la misma.

Distrito Nacional: 2015

Contenido

Agradecimientos	
Dedicatorias	
Resumen	
Abstract	
I. Introducción.	1
I.1. Antecedentes.	2
I.2. Justificación.	4
II. Planteamiento del problema.	6
III. Objetivos.	8
III.1. General.	8
III.2. Específicos.	8
IV. Marco teórico.	9
IV.1. Función ventricular.	9
IV.1.1. Definición.	9
IV.1.2. Diabetes mellitus. Cardiomiopatía diabética.	10
IV.1.3. Antecedentes históricos.	34
IV.1.4. Epidemiología.	35
IV.1.5. Enfermedad muscular cardíaca diabética.	36
IV.1.6. Bases celulares de la disfunción miocárdica en la diabetes mellitus.	37
IV.1.7. Acoplamiento electromecánico.	38
IV.1.8. Resultados de estudios no invasivos de la función cardíaca.	40
IV.1.8.1. Electrocardiografía.	40
IV.1.8.2. Intervalos de tiempo sistólico.	40
IV.1.8.2.1. Alteraciones de parámetros morfológicos.	41
IV.1.8.2.2. Alteraciones de la función sistólica.	41
IV.1.8.2.3. Alteraciones de la función diastólica.	42
IV.1.8.2.4. Ventriculografía con radionúclidos.	43
IV.1.9. Estudios invasivos de la función cardíaca en pacientes diabéticos.	44
IV.1.9.1. Arteriografía coronaria.	44
IV.1.9.2. Cateterización cardíaca.	44

IV.1.9.3. Estudios histológicos.	45
IV.1.9.4. Estudios por biopsias.	45
IV.1.10. Características de la diabetes mellitus y su relación con la disfunción	46
IV.1.11. Prevención y tratamiento.	46
V. Material y método.	49
V.1. Diseño de estudio.	49
V.2. Muestra.	49
V.2.1. Tipo de muestreo.	49
V.3. Criterios de inclusión.	49
V.4. Criterios de exclusión.	49
V.5. Evaluación ecocardiográfica.	49
V.6. Análisis estadístico.	50
VI. Resultados.	51
VII. Discusión.	55
VIII. Conclusiones.	58
IX. Recomendaciones.	59
X. Bibliografía.	61
XI. Anexos.	73
XI.1. Instrumento de recolección de los datos.	73
XI.2. Hoja de evaluación.	74

AGRADECIMIENTOS

Dr. Claudio Almonte Germán.

Dra. Claridania Rodríguez Berroa

Personal del Servicio de Ecocardiografía del Hospital Salvador B. Gautier

Dra. Libny Valenzuela

Dr. Mikel Liñero Fariñas

Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña

DEDICATORIA

A Dios, mi padre Celestial, porque me ha ido guiando y preservado del mal y me ha dado la fortaleza de siempre alcanzar mis sueños en su inmensa misericordia.

A mi madre Luisa Bertha Feliz, por haberme dado la vida y sacrificar muchas cosas de su vida por hacer mis necesidades una prioridad para ella. Por enseñarme a ser una mujer por encima de los méritos, del éxito y del triunfo. Por nunca dudar de mi capacidad de lograr las cosas que para los demás parecían imposibles. Por haber sido padre y madre, no existe ni uno solo de mis méritos que no tenga su nombre, Te Amo mucho Mami.

A mi padre José Abreu, porque su ejemplo de disciplina, rectitud y amor sembraron en mí esos mismos valores. Por su Amor genuino, que lo hizo ser mi primer Amor, amor mismo que me ha enseñado que la nobleza del corazón está por encima de la excelencia. Por haberme enseñado a ser paciente y a saber que cada cosa llega a su debido tiempo, realidad que felizmente he experimentado con el paso del tiempo.

A mi compañero de mil batallas, Mi Enfermerito, mi Esposo, Julio Ferreras, quien desde el primer día ha estado a mi lado apoyándome, ayudándome, protegiéndome y asistiéndome en todas mis necesidades, porque desde que te conozco ya nada resulta imposible porque tu lo haces todo posible para mí. Porque has estado siempre, desde los peores momentos hasta los mejores, amándome con la misma intensidad. Por tu honestidad, tu nobleza de corazón, por creer siempre en mí y en mis sueños. Te Amo, gracias mi negro.

A mi pedacito de cielo, mi hijo Ángel David, mi regalo de Dios, la razón de mi vida. Porque has llegado a mi vida para completarme, para enseñarme a amar incondicionalmente, siempre te voy amar porque me has enseñado más a mí que lo que yo poder enseñarte en toda mi vida y eres la respuesta del amor que Dios me tiene.

A mis Familiares especialmente a mi Tía Gladys y mi Tío Manolo, quienes siempre creyeron en mí y me motivaron a seguir hacia delante sin importar los obstáculos, pero sobre todo por la certeza de saber que en ellos tenía otros padres, y que eso significan para mí.

A mis hermanos, Yanet, Moises, el Chino, Ayalibis, Jochy, Samuel, quienes siempre confiaron en mí y su orgullo hacia mí, me hizo seguir siempre en el trayecto a alcanzar mis metas para no defraudarlos.

A mis Hermanos de Comunidad, mi otra familia, porque sé que en sus oraciones siempre estuve presente y que esas oraciones fueron escuchadas por Dios, por haber estado en los momentos difíciles y apoyarme para que no desmaye.

A mi amiga y hermana Dinanyeli Martínez, quien desde el primer día de Residencia en Cardiología se convirtió en la hermana que Dios me otorgo por elección y porque hemos

llorado y reído juntas y disfrutado de momentos inolvidables, sabiendo que nos faltan otros mil mas por vivir, Te quiero Guinanyeli.

A mi Amiga Elisabeth Mesa, porque desde que te conozco, vi en tu corazón lo genuino y por haber encontrado en ti, no solo una compañera más, sino una amiga, que me motivara y me corrigiera en los momentos en que ha sido necesario. Gracias por esa amistad y que Dios así la conserve siempre.

A mi amiga Annerki Paulino, quien llevo en un momento crucial de su vida a la Residencia, y se mantuvo fuerte y decidida, porque tu fortaleza siempre será un ejemplo para mí de la entereza que se requiere para alcanzar un objetivo y por tu valiosa amistad, Gracias.

A mi Hospital Salvador B. Gautier, porque en medio de tus pasillos, me viste crecer en conocimiento y como persona y me acogió como una casa acoge a la familia, siempre estaré agradecida de esa hospitalidad y de lo que lograste en mí.

A mis Maestros de Residencia, Mi Jefe Dr. Fulgencio Severino, quien con fortaleza y disciplina, me ayudo a moldearme y a tener claro que el bienestar de un paciente está por encima de mis propias necesidades, a mi coordinador Dr. Wilson Ramírez Dirocie, quien transmitió sus conocimientos sin reservarse nada para sí mismo y porque en momentos de mucha dificultad para mí me apoyo y defendió incondicionalmente, al Dr. Pedro Díaz Ruiz porque desde antes de entrar a la residencia de Cardiología se convirtió en el modelo a seguir para mí y en el modelo que quería adoptar como profesional de la Cardiología.

A mi queridísimo Padre académico, mentor y tutor, el Dr. Claudio Almonte Germán, porque su visión conmigo sobrepaso siempre los límites humanos, por la confianza que ha depositado en mí siempre, por su hombro y sus brazos que me sirvieron muchas veces para llorar, por abrirme las puertas de su casa y de su corazón, no existe nada en este mundo con lo que pueda pagarle todo lo que ha hecho por mí. Lo quiero mucho, y siempre estaré agradecida y orgullosa de usted.

A todos mis compañeros de Residencia, mis Superiores y mis residentes inferiores, porque me dieron el calor de familia que se necesita en esta etapa de formación para no caer en medio del combate, porque me corrigieron con la fuerza que era necesaria para hacer de mi una mejor profesional o porque simplemente sus conocimientos transmitidos me educaron por encima de lo que esperaba.

A todos los que de una u otra forma han estado viendo esta etapa de mi vida de formación sin que yo misma pueda percibirlo, por ustedes no he desfallecido y me he mantenido firme para no defraudarlos y llegar a la meta.

ABSTRACT

Descriptive, transversal and comparative study. With case management. In a population of 160 patients belonging to Service Haemodialysis Hospital Salvador B. Gautier. The study population both DM and non-DM CKD renal replacement therapy modality hemodialysis its distribution by age and sex was identical, the female predominance and aged between 50 and 59 years. I was evident in terms of functional class (NYHA), both groups were in functional class II. Regarding the systolic function of the left ventricle through the ejection fraction was evident that the group of diabetic patients had mildly depressed ejection fraction with significant P compared with the nondiabetic group preserved ejection fraction. It also showed that the left ventricular geometry by calculating the relative wall thickness, left ventricular mass index in both groups predominance concentric left ventricular hypertrophy.

Key words: Diabetes mellitus, systolic ventricular function, ventricular mass index left

I. INTRODUCCIÓN

Distintos estudios epidemiológicos muestran que la enfermedad renal crónica (ERC) tiene una elevada prevalencia. El número de pacientes con ERC en estadios avanzados, que precisan de tratamiento sustitutivo renal, ha aumentado en los últimos años como consecuencia del envejecimiento de la población y del hecho de que, en la actualidad, se incluyen en diálisis individuos de más edad y con otros procesos asociados. Por otro lado, la incidencia y prevalencia de ERC permanece en aumento, y las principales causas son la Diabetes Mellitus tipo 2 (DMT2) y la hipertensión arterial (HTA) enfermedades en las cuales la ERC es detectada en fases avanzadas de su evolución.¹

Las complicaciones cardiovasculares son la principal causa de morbimortalidad de los pacientes portadores de enfermedad renal crónica (ERC) en terapia de sustitución renal mediante hemodiálisis.^{1,2} La mortalidad cardiovascular en esos individuos es 10 a 20 veces más frecuente que en la población general³. Aunque más del 50% de los individuos que inician el programa de hemodiálisis presentan alguna forma de enfermedad cardiovascular preexistente.⁴

Actualmente distintas guías como las KDOQI, las KDIGO o las Guías de la Sociedad Española de Nefrología y la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular (SEN-SEQC) recomiendan la estimación del filtrado glomerular mediante ecuaciones obtenidas a partir de la medida de la concentración de creatinina sérica, la edad, el sexo y la etnia. Estas ecuaciones son más exactas que la medida de la creatinina sérica aislada.^{5,6}

Aunque han sido muchas las ecuaciones publicadas, en la actualidad las más utilizadas son las derivadas del estudio Modification of Diet in Renal Disease, MDRD-4 o MDRD-IDMS, en función de si el método usado por el laboratorio para la medida de la creatinina sérica presenta o no trazabilidad frente al procedimiento de medida de referencia de espectrometría de masas-dilución isotópica (IDMS). Estas ecuaciones también se han usado para valorar la prevalencia de ERC en estudios epidemiológicos y de salud pública, como hemos mencionado con anterioridad.⁶

La hipertrofia ventricular izquierda (HVI) es altamente prevalente en la Enfermedad Renal Crónica y se asocia a un pronóstico francamente desfavorable.

Más de dos tercios de los pacientes en diálisis con HVI mueren de insuficiencia cardiaca congestiva o muerte súbita ^{1,7}, razón por la cual es uno de los blancos principales para la intervención terapéutica, junto con la enfermedad arterial coronaria. La incidencia de Hipertrofia Ventricular Izquierda aumenta.^{5 - 7} con el progresivo deterioro de la función renal, y existe una correlación lineal inversa entre la masa ventricular izquierda y la tasa de filtrado glomerular¹⁸. Así, la prevalencia de HVI oscila entre el 16% y el 31% en individuos con ERC y filtrado glomerular > 30 ml/min; entre el 38% y el 45% en aquellos con función renal más comprometida; entre el 60% y el 75% en los que iniciaron terapia de sustitución renal; alcanzando el 70% a 90% en pacientes bajo tratamiento regular con hemodiálisis. ^{5,8}

I.1. Antecedentes:

Antecedentes Nacionales y Locales

Luego de una búsqueda tanto local como nacional se llega a la conclusión que en la actualidad no se cuenta con estudios anteriores, relacionados con el trabajo de investigación.

La miocardiopatía diabética es una enfermedad producida por la diabetes en si misma, que se caracteriza por la presencia de disfunción ventricular izquierda, la cual puede ser diastólica, sistólica o mixta. Consideramos como causas de la miocardiopatía, por ser éstas consecuencia de la propia diabetes, las siguientes: enfermedad metabólica, fibrosis intersticial e hipertrofia miocelular, enfermedad microvascular y disfunción autonómica.

Las enfermedades concomitantes con la diabetes (hipertensión arterial, enfermedad coronaria y nefropatía), puesto que también se dan frecuentemente en ausencia de la misma, deben excluirse como causas de la citada miocardiopatía. No hay evidencia de que la miocardiopatía diabética aislada pueda producir clínica de insuficiencia cardiaca. Sin embargo, se ha objetivado la presencia de disfunción ventricular subclínica en diabéticos jóvenes asintomáticos sin otras patologías acompañantes capaces de afectar el músculo cardiaco, en los cuales debe asumirse que dicha afectación miocárdica es exclusivamente debida a la propia diabetes, pero carecemos de estudios sobre su evolución.

cardiovascular, la DMT2, la HTA o la obesidad y, obviamente, por el diagnóstico precoz de la misma. En Estados Unidos datos del Registro Nacional de Diálisis de Estados Unidos (USRDS) se ha publicado la posibilidad de duplicación de la población con ERC en una década. En Europa, donde la incidencia de la ERC es claramente inferior a la de los EEUU, se ha detectado un incremento anual cercano al 5%.²

Las ampliamente adoptadas guías de práctica clínica K-DOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) de la National Kidney Foundation (NKF), y confirmadas recientemente por una iniciativa internacional llamada K-DIGO (Kidney Disease Initiative Global Outcomes), definen la ERC, de un modo resumido, como la presencia de un filtrado glomerular (FG) inferior a 60 ml/min/1,73 m² o la presencia de daño renal, durante 3 meses o más con repercusión en la salud. El daño renal, a su vez, se define por la presencia de anomalías estructurales o funcionales del riñón, con o sin descenso del FG, que puedan producir un deterioro de la función renal, e incluye alteraciones histológicas u otras más simples, como un sedimento patológico, la presencia de albuminuria o proteinuria, o anomalías en exploraciones de imagen.³

Los métodos de valoración de la función renal, las ecuaciones de estimación del FG (como la del estudio Modification of Diet in Renal Disease [MDRD] en sus diferentes versiones, Cockcroft-Gault, etc.) y la albuminuria son, junto con el sedimento urinario y las pruebas de imagen, los pilares de detección y diagnóstico de la ERC.⁵ Las más conocidas, en cualquier caso superiores a la determinación de la creatinina sola, son la estimación del aclaramiento de creatinina por la fórmula de Cockcroft -Gault (CG, ml/min) y la estimación del filtrado glomerular (FG) por MDRD (MDRD-4 o MDRD-IDMS, ml/min/1,73 m²).⁶

I.2. Justificación

Las alteraciones cardiovasculares constituyen la principal causa de muerte en pacientes con enfermedad renal crónica, siendo responsables de alrededor de la mitad de los casos de las grandes series descritas. Con respecto a la población general, la elevada mortalidad cardiovascular es especialmente llamativa entre la población más joven. Por otra parte la diabetes mellitus es uno de los principales factores de riesgo cardiovasculares.

Las complicaciones cardiovasculares son el resultado clínico de dos grandes alteraciones morfológicas. La primera es la HVI, que junto con las alteraciones en el remodelado cardíaco y la fibrosis miocárdica constituye la lesión más prevalente en la enfermedad renal crónica. El segundo bloque de alteraciones morfológicas está formado por la enfermedad macrovascular o de grandes arterias, en la que a su vez hay que diferenciar dos tipos de lesiones diferentes: la aterosclerosis caracterizada por la formación de la placa en la capa íntima arterial y la arteriosclerosis o lesión de la capa media, que confiere una rigidez aumentada al árbol arterial. La consecuencia directa más importante de la formación de la placa aterosclerosa a nivel cardíaco es la enfermedad de las arterias coronarias y la miocardiopatía isquémica.

La prevalencia de la hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI) es muy alta en pacientes con enfermedad renal crónica en tratamiento sustitutivo renal modalidad hemodiálisis. Sin embargo, es importante destacar que hasta un 74% de los pacientes que comienzan a dializarse ya presentan esta alteración, lo que sugiere que las causas implicadas en su desarrollo juegan un papel importante en la fase prediálisis. En efecto, un estudio canadiense demuestra que en pacientes con aclaramiento de creatinina superior a 50 ml/minuto, la prevalencia de HVI es del 26,7%; en aquellos con valores entre 25-50 ml/minuto es del 30,8% y en pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 25 ml/minuto aumenta hasta un 45,2%, confirmando la relación inversa entre el grado de HVI y la función renal. La HVI es un factor de riesgo cardiovascular importante en pacientes en diálisis, que guarda una estrecha correlación con la aparición posterior de complicaciones cardiovasculares y con el riesgo de muerte. Por tanto, parece lógico actuar precozmente sobre aquellos factores que pueden contribuir al desarrollo de la Hipertrofia Ventricular Izquierda,

con el fin de obtener el mejor estado general de los pacientes al comienzo del tratamiento sustitutivo renal modalidad hemodiálisis. Todas y cada uno de estos eventos fisiopatológicos son responsables de una u otra forma de la Diabetes y la comorbilidad con otros problemas cardiacos y renales.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La lesión cardíaca del paciente diabético es multifactorial, y se señalan como causas: la lesión macrovascular, la microvascular, la intersticial, la neuropática y un trastorno disfuncional metabólico, llevando cualquiera de estas causas o su combinación a una alteración de la función, cuyo desenlace puede ser un fallo cardíaco congestivo.

Los pacientes con insuficiencia renal crónica tienen más probabilidad de morir por causa cardiovascular que de progresar a insuficiencia renal terminal. La excreción urinaria de albúmina es un marcador de riesgo tanto de enfermedad renal como de enfermedad cardiovascular en diabéticos y no diabéticos. En la insuficiencia renal crónica, la hipertensión, la dislipemia y la diabetes mellitus son los principales factores de riesgo de disfunción endotelial, inflamación, estrés oxidativo y arteriosclerosis acelerada.^{2,4,6}

Los pacientes con IRC muestran mayor prevalencia de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), cardiopatía isquémica (CI) en cualquiera de sus formas clínicas, incluida la isquemia silente, arritmias ventriculares complejas, fibrilación auricular (FA), hipertrofia ventricular izquierda (HVI), rigidez y calcificación arterial y calcinosis del anillo mitral y de la válvula aórtica. La reducción del filtrado glomerular (FG) predice la incidencia de episodios isquémicos², porque refleja más probabilidad de muerte por proceso CV que por insuficiencia renal^{3,4}, en parte por no recibir el tratamiento cardioprotector adecuado al riesgo⁵. La mitad de los pacientes con insuficiencia renal avanzada o terminal (IRT) mueren por causa CV⁴⁻⁷.

Se necesitan más estudios encaminados a demostrar la efectividad de una estrategia terapéutica en la prevención y tratamiento de la disfunción ventricular en el paciente diabético para evitar una complicación muchas veces fatal.

La diabetes mellitus es un síndrome caracterizado por trastornos metabólicos generalizados en el que el factor dominante es una hiperglicemia crónica. La resistencia insulínica es el hecho fisiopatológico característico de la DM. La evaluación sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo (VI) es muy importante en este tipo de pacientes por que se relaciona con la evolución y pronóstico de las potenciales complicaciones cardíacas.

Por lo anterior expresado se establece la pregunta de investigación:

¿Cuál es la comparación de la geometría ventricular izquierda y la función sistólica entre pacientes diabéticos y no diabéticos con enfermedad renal crónica en hemodiálisis?

¿Cuáles serán las alteraciones de la función sistólica del ventrículo izquierdo a través de fracción de eyección que se reporta ecocardiográficamente a través del cálculo del grosor parietal relativo?.

III. OBJETIVOS

III.1. General

Relacionar la geometría ventricular izquierda y la función sistólica entre pacientes diabéticos y no diabéticos con enfermedad renal crónica en tratamiento sustitutivo renal modalidad hemodiálisis, Hospital Salvador B. Gautier, Santo Domingo, entre enero y diciembre de 2014.

III.2. Específicos

1. Distribuir la población según la edad y sexo.
2. Conocer la clase funcional de los pacientes según la New York Heart Association.
3. Precisar a través del ecocardiograma la función sistólica del ventrículo izquierdo a través de fracción de eyección
4. Determinar ecocardiográficamente la geometría ventricular izquierda, a través del cálculo del grosor parietal relativo.

IV. MARCO TEÓRICO

IV.1. Función ventricular

IV.1.1. Definición

El término «función ventricular» sistólica izquierda (FVI) se refiere a la capacidad del ventrículo izquierdo (VI) de generar fuerza durante la sístole. La fracción de eyección como medida de la función ventricular izquierda durante la sístole asume que la fracción de sangre desplazada del ventrículo izquierdo es proporcional a la fuerza generada. Hay diversas situaciones patológicas, sin embargo, en las que la FEVI no se corresponde con la FVI². Aunque se han propuesto otros parámetros que tienen una correlación más directa con la FVI, la FEVI y las dimensiones ventriculares son los más utilizados en los ensayos clínicos porque son fáciles de aplicar, altamente reproducibles, se obtienen de forma no invasiva y, sobre todo, porque se ha demostrado una estrecha relación entre estos parámetros y el beneficio clínico. La enfermedad cardiovascular es la principal causa de mortalidad y morbilidad en los países desarrollados. La diabetes mellitus es un factor de riesgo importante para la enfermedad cardiovascular.⁵

Se describen distintos factores de riesgo para desarrollar enfermedad renal crónica y éstos se clasifican como: 1) Factores de susceptibilidad a ERC: son los que aumentan la posibilidad de desarrollar ERC (Edad avanzada, Historia familiar de ERC, Masa renal disminuida, Bajo peso al nacer, Raza negra y otras minorías étnicas, Hipertensión arterial, Diabetes Mellitus, Obesidad, Nivel socioeconómico bajo). 2) Factores iniciadores: son los que pueden iniciar directamente el daño renal. (Enfermedades autoinmunes, Infecciones sistémicas, Infecciones urinarias, Litiasis renal con o sin Obstrucción de las vías urinarias bajas, Fármacos nefrotóxicos, principalmente AINES, Hipertensión arterial, Diabetes). 3) Factores de progresión: son los que pueden empeorar y acelerar el deterioro de la función renal. (Proteinuria persistente, Hipertensión arterial mal controlada, Diabetes Mellitus mal controlada, Tabaquismo, Dislipidemia, Anemia, Enfermedad cardiovascular asociada, Obesidad). 4) Factores de estadio final: son los que incrementan la morbimortalidad en los estadios finales de la enfermedad. (Dosis baja de diálisis Kt/V, Acceso vascular temporal para diálisis, Anemia, Hipoalbuminemia, Derivación tardía a nefrología).⁴

Algunos factores de riesgo pueden ser a la vez susceptibilidad, iniciadores y de progresión, como por ejemplo la HTA. De los citados, son factores de riesgo potencialmente modificables: Diabetes Mellitus, hipertensión arterial sistémica, tabaquismo y dislipidemia.⁴

Los datos del Framingham Heart Study señalaron por primera vez la asociación entre la IR y la morbimortalidad CV¹¹, sobre todo en varones. Más recientemente, Go et al¹² comprobaron una relación no lineal entre el FG y el riesgo de muerte, episodios CV y hospitalizaciones, sobre todo a partir de un FG < 60 ml/min. La mortalidad total asociada a un FG < 30 ml/min, en ausencia de HD, es muy elevada (un 11,4-14,1% persona/año). La cistatina C, proteína básica procedente de las células nucleadas propuesta como el detector más sensible de la disfunción renal incipiente, puede ser mejor predictor de episodios CV adversos y de mortalidad total que la Cr sérica¹³, incluso en sujetos sin MA ni reducción del FG¹⁴. El estudio CALT ha comprobado una relación directa, tipo dosisrespuesta, entre los valores plasmáticos de cistatina C y la mortalidad total, los episodios CV y la incidencia de ICC, en más de 4.000 pacientes mayores de 65 años.¹⁵

La asociación entre IR y afección CV podría explicarse por la elevada prevalencia de los FRCV clásicos, su mayor agresividad para causar lesión de órgano diana y la presencia de anomalías concomitantes que crean un ambiente propicio para la ECV, como disfunción endotelial generalizada, desequilibrio coagulación-fibrinólisis, inflamación y otros FR no tradicionales.¹⁸

IV.1.2. Diabetes mellitus. Cardiomiopatía diabética

La enfermedad cardíaca es una causa frecuente de morbilidad y mortalidad en el paciente diabético^{1,2} siendo la enfermedad arterial coronaria la complicación cardíaca más frecuente de la diabetes mellitus, que representa el 50% de las muertes en los pacientes diabéticos no insulino dependientes y el 25% en los diabéticos insulino dependientes.³ Se ha demostrado en las dos últimas décadas que los diabéticos normotensos y sin enfermedad arterial coronaria presentan con frecuencia disfunción ventricular izquierda. Estas observaciones han hecho postular la posible existencia de una nueva entidad: la miocardiopatía diabética o enfermedad muscular

cardíaca diabética⁴ que justifica la mayor incidencia de fallo cardíaco congestivo en estos pacientes.² Esta condición se torna aún más grave en aquellos casos donde se asocia con cardiomiopatía hipertensiva o cardiomiopatía isquémica.^{5,6} La denervación neuropática autonómica del "corazón diabético" es usualmente parcial y afecta predominantemente al sistema parasimpático; esta afectación puede desempeñar un papel patogénico en la disfunción miocárdica. La presencia de la denervación cardíaca se ha asociado a muerte súbita en el paciente diabético⁷. La diabetes mellitus es responsable también de la aparición de trastornos de la conducción y del ritmo cardíaco sin insuficiencia coronaria demostrable^{8,9}.

La diabetes mellitus es un síndrome con repercusión multisistémica que se acompaña de complicaciones en múltiples órganos, siendo el corazón uno de los órganos diana y la enfermedad cardiovascular una de las complicaciones más frecuentes, constituyendo una causa importante de morbimortalidad en estos pacientes.

La enfermedad renal crónica (ERC) es una de las complicaciones más comunes y devastadoras de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Con frecuencia los pacientes con DM2 presentan ERC, y este proceso, además de incrementar de forma notable la morbimortalidad cardiovascular, supone la primera causa de tratamiento sustitutivo renal en la mayoría de los países. Actualmente disponemos de opciones terapéuticas para mejorar su evolución, en especial cuando se detecta en fases iniciales. Estos datos refuerzan la necesidad de una detección precoz y de un tratamiento adecuado de esta enfermedad, para lo cual resulta fundamental la estrecha colaboración entre nefrología y atención primaria.⁸

Es importante considerar que la población con DM2 y ERC presenta un elevado riesgo cardiovascular y renal, y que las intervenciones para reducir este riesgo son prioritarias. Su evolución mejora de forma notable si se detecta esta patología de forma precoz y se programa un tratamiento adecuado de sus factores de riesgo. Por este motivo, en el documento consensuado por la S.E.N.-SEMFyC (Sociedad Española de Nefrología- Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria) se presta especial atención a estos pacientes, planteando unos objetivos de detección, tratamiento y control muy razonables. Se considera que tanto el riesgo

cardiovascular como el de evolución a la ERC terminal en los pacientes con DM2 puede reducirse mediante un control glucémico adecuado (objetivo de hemoglobina glicosilada inferior al 7%), una reducción de las cifras de presión arterial (objetivo 130/80 mmHg), un buen control de la dislipemia (objetivo de colesterol LDL inferior a 100 mg/dl) y la introducción en su tratamiento de fármacos capaces de bloquear el sistema renina-angiotensina (SRA), además de evitar fármacos nefrotóxicos y vigilar procesos incluso relativamente banales que puedan cursar con deterioro de la función renal.⁸

El número de diabéticos en el mundo está aumentando de manera muy importante. En un reciente comentario aparecido en Health Day, en Estados Unidos se estima que el número de ciudadanos americanos adultos tratados por diabetes ha pasado de 4,3 millones a ocho millones, en personas de más de 65 años, e incluso se ha duplicado entre personas de 18 a 44 años (de 1,2 a 2,4 millones). El coste económico es abrumador, con una estimación de alrededor de 41.000 millones de dólares.⁸

La nefropatía diabética (ND) es la causa más importante de enfermedad renal terminal en todos los países occidentales. Existen, factores hemodinámicos y metabólicos desempeñan un papel muy importante. La activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRA) es un componente clave en la progresión de la enfermedad crónica, incluida la diabetes. El control de este sistema, mediante inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina o el bloqueo del receptor AT1, es determinante en la reducción de la proteinuria y en el enlentecimiento de la enfermedad renal.⁹

Por supuesto que la nefropatía diabética se beneficia de todas las estrategias generales implementadas en estos pacientes, como las medidas higiénico-dietéticas (dieta apropiada, pérdida de peso, ejercicio físico y cese del tabaco) y el control estricto de la glucemia, la dislipemia y la presión arterial.⁹

De manera característica, el hecho sin duda determinante en la fisiopatología de las complicaciones asociadas a la diabetes mellitas (DM2) lo constituye la presencia de una situación de hiperglucemia crónica, siendo evidente que un mal control glucémico constituye un predictor independiente del desarrollo y progresión de la

enfermedad renal asociada a la diabetes (ERAD), así como de otras complicaciones de la enfermedad.⁹

A pesar del reconocimiento de la hiperglucemia como condición necesaria y principal elemento determinante del desarrollo de la ND, seguimos sin conocer completamente los mecanismos íntimos por los cuales la hiperglucemia conduce a la lesión renal, aunque si tenemos certeza de la participación fundamental de diversos procesos que confluyen para iniciar los cambios funcionales y estructurales a nivel renal (ej, hipertrofia glomerular, proliferación mesangial), y que van a conducir a una modificación de la hemodinámica corpuscular y la estimulación de procesos de proliferación e hipertrofia celulares. La modificación de diversas moléculas por el ambiente hiperglucémico, con la formación final de los productos avanzados de la glicosilación (AGEs), juega un papel fundamental. Asimismo, los niveles elevados de glucosa ejercen sus efectos tóxicos en el interior de las células a través de su incorporación por transportadores de glucosa, activándose una cadena enzimática de distintas reacciones que incluyen: formación de sorbitol, aumento de stress oxidativo, activación de la protein kinasa C (PKC) y activación de la ruta de la hexosaminasa. Todas estas vías enzimáticas y metabólicas van a contribuir a la activación de citoquinas y de factores de crecimiento que participan de manera activa en la aparición y desarrollo de la enfermedad renal asociada a la diálisis (ERAD).⁹

La hiperglucemia y el incremento de la glucosa intracelular resultan en la activación de vías metabólicas alternativas, como la vía de los polioles, con la participación determinante de elementos enzimáticos como la aldosa-reductasa (AR), (Se localiza a nivel citosólico y está presente en diferentes órganos y tejidos; así, la encontramos en el ojo (epitelio corneal, cristalino y pericitos retinales), en el riñón (podocitos, células mesangiales, epitelio tubular), y en los nervios periféricos (axones y células de Schwann).⁹

La activación de la AR no solo produce daño celular por sí misma, sino que aumenta el daño producido por otros mecanismos como la activación de la PKC y la glicosilación proteica. Por otra parte, el papel de los polioles en el desarrollo de las complicaciones microvasculares de la diabetes ha sido constatado de manera indirecta mediante el empleo de inhibidores de la AR, como el sorbinil, el tolrestat y el

ponalrestat. Estas sustancias, que se han mostrado eficaces en la prevención de la retinopatía y la estabilización de la neuropatía, parecen disminuir el fenómeno de la hiperfiltración y reducir de forma leve la MAB (Microalbuminuria).⁹

Sin embargo, el resultado global del uso de estos compuestos ha sido algo desalentador, ya que algunos de ellos se han asociado con reacciones de hipersensibilidad y alteraciones de la función hepática, por lo que parece razonable pensar que por el momento no van a jugar un papel relevante en el tratamiento de la ERAD.⁹

La glicosilación avanzada es el proceso no enzimático por el cual se produce la unión de azúcares reductores como la glucosa, a diferentes moléculas como proteínas. Este proceso tiene lugar en etapas sucesivas, las primeras son rápidas y reversibles, mientras que las finales son lentas e irreversibles: 1) La asociación del azúcar con la proteína, que resulta de la adición del grupo carbonilo del azúcar al grupo amino de la proteína, formando la denominada base de Schiff, estable por un corto tiempo. 2) reordenamiento de los enlaces químicos, dando lugar a un producto más estable denominado genéricamente producto de Amadori. 3) El compuesto de Amadori sufre una serie de transformaciones que conducen a la formación de los AGEs. El mecanismo de estas reacciones no se conoce con detalle, aunque se sabe que involucran complejos reordenamientos intermoleculares y que, en algunos casos, la asociación entre varios de estos compuestos da lugar al entrecruzamiento entre distintas proteínas o entre distintas zonas de una misma proteína.¹⁰

Los AGEs se han relacionados con diferentes efectos a nivel renal, como la modificación de componentes estructurales de la membrana basal o de la matriz extracelular. Además, se han descrito receptores para estas moléculas (RAGE receptores de productos avanzados de la glicosilación) que se expresan en diferentes localizaciones renales, incluyendo podocitos, células endoteliales y musculares lisas, células mesangiales y células epiteliales tubulares.²² La unión a estos receptores determina la activación de diversas vías de señalización intracelular, con la subsiguiente generación de especies reactivas de oxígeno, la activación de factores de transcripción como el factor nuclear kappa B (NFκB), la liberación de citoquinas inflamatorias como el factor de necrosis tumoral-α (TNFα) o

las interleukinas (IL) 1 y 6 , la expresión de moléculas de adhesión y factores de crecimiento, como el TGF- β o el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) , elementos todos ellos que han sido relacionados con la patogenia del desarrollo y progresión de la ND. ¹⁰

La alta actividad metabólica del riñón determina la generación de una importante cantidad de moléculas oxidantes, entre las que destacan las especies reactivas de oxígeno (ROS), como el peróxido de hidrogeno y el anión superóxido. Para su eliminación, el organismo dispone de un sistema de defensa antioxidante formado por elementos enzimáticos (superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa, catalasa.) y no enzimáticos (glutatión, ácido ascórbico, α -tocoferol.). El estrés oxidativo, situación en la que existe un exceso de estas moléculas altamente reactivas con capacidad oxidante, ha sido relacionado con importantes acciones deletéreas, como peroxidación lipídica, oxidación de proteínas, daño de ácidos nucleídos, inducción de factores de transcripción como NF κ B, estimulación de la hipertrofia y proliferación celular, o inducción de apoptosis. ¹⁰

La hiperglucemia es una situación inductora de estrés oxidativo, tanto a través de vías enzimáticas como no enzimáticas. Dentro de estas últimas se encuentran la auto-oxidación de la glucosa, los fenómenos de glicosilación avanzada, la vía de los polioles y, de manera crítica, las alteraciones del metabolismo mitocondrial, habiéndose sugerido que uno de los fenómenos iniciales en el desarrollo de las complicaciones de la DM es la formación de ROS por las mitocondrias. ¹⁰

En cuanto a las rutas enzimáticas, destaca la vía de la NADPH oxidasa, una importante ruta de producción de anión superóxido a nivel celular y vascular en pacientes diabéticos. Todas las estructuras renales son susceptibles de sufrir daño oxidativo. En la ND ha sido demostrada la relación directa entre la severidad de la lesión renal y el grado de estrés oxidativo. Así, pacientes diabéticos con nefropatía establecida exhiben un mayor grado de daño oxidativo del ADN que pacientes con MAB, mientras que pacientes con un aumento en la excreción urinaria de albumina (EUA) muestran mayores niveles de peroxidación lipídica que sujetos con normoalbuminuria. ¹⁰

El papel de los fenómenos de inflamación y reparación tisular en la patogenia de las enfermedades renales se ha puesto de manifiesto en diversos estudios. En este sentido, las complicaciones microvasculares presentes en la diabetes constituyen un paradigma de la acción lesiva de numerosas citoquinas inflamatorias y factores de crecimiento. Respecto a estos últimos, en los últimos años se ha observado la participación predominante de algunos de ellos, como son el factor de crecimiento transformante- β (TGF- β), el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y el factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF).¹⁰

El SRA es un determinante fundamental en los mecanismos que intervienen en el daño renal y vascular. Además, este sistema controla la presión arterial (PA) y el balance hidroelectrolítico a través de acciones coordinadas sobre el corazón, los vasos sanguíneos y los riñones. La Angiotensina II (AII), el principal efector del SRA, ejerce su efecto vasoconstrictor de manera predominante sobre las arteriolas eferentes del glomérulo, produciendo un aumento de la presión capilar glomerular y, como consecuencia, una mayor ultrafiltración de proteínas plasmáticas que contribuirá a la proteinuria, fenómeno importante en la aparición y progresión del daño renal. La AII también contribuye de manera directa a la progresión de la enfermedad renal mediante efectos no hemodinámicos, ya que actúa como una verdadera citoquina favoreciendo el crecimiento celular, la inflamación y la fibrosis.¹⁰

La síntesis y activación de los diferentes componentes del SRA se inicia con la producción de la renina en el aparato yuxtaglomerular (vía clásica), molécula que actúa sobre una proteína precursora circulante, el angiotensinogeno, para producir angiotensina I (AI). Este péptido tiene poco efecto sobre la PA, y a nivel de pulmonar se convierte en AII mediante la acción del enzima conversora de la angiotensina (ECA). La AII actúa en el corazón y los riñones uniéndose a la proteína G que se encuentra en los receptores tipo 1 (AT1) y tipo 2 (AT2). La activación del receptor AT1 pone en marcha los efectos deletéreos de la AII, como son la vasoconstricción y la hipertrofia vascular y cardiaca, junto a fenómenos inflamatorios, proliferativos y fibroticos. Una segunda forma de ECA (ECA-2) actúa sobre la AI produciendo la forma inactiva angiotensina¹⁻⁹, que a su vez, mediante la acción de la ECA, se convierte en angiotensina,¹⁻⁷ molécula con capacidad vasodilatadora y

antiproliferativa, sobre todo en situaciones donde el SRA se encuentra más activado (ej. restricción de sodio). La ECA-2 está presente en el tejido renal humano, pero no se conoce con exactitud su distribución tisular en las situaciones de daño renal. En estudios en biopsias renales de pacientes con diferentes tipos de enfermedad renal se observó expresión de ECA-2 en el endotelio de los capilares glomerulares y peritubulares, y se pudo comprobar cómo el tratamiento con IECAs no modificaba su expresión. La AII favorece la producción adrenal de aldosterona (Aldo), que recientemente ha sido reconocida como mediador en el daño renal y cardiaco.¹⁰

Al igual que la Angiotensina II (AII), también contribuye a la disfunción endotelial aumentando el tamaño y la rigidez de las células endoteliales lo que podría favorecer a la pérdida de proteínas a través de las uniones intercelulares. Finalmente, se han descrito nuevas moléculas derivadas de la AII, como la AIV (corresponde a los péptidos 3-8), que se obtiene por la acción de angiopeptidasas, aminopeptidasas, carboxipeptidasas o endopeptidasas. Se conoce que la AIV se une de manera selectiva a su receptor (AT4) y favorece la secreción de PAI-1, aunque el papel biológico de estos nuevos péptidos es todavía incierto.¹¹

Numerosos estudios han demostrado que los fármacos que bloquean la actividad de los componentes del SRA ejercen un efecto renoprotector sobre la ERAD.¹¹

Desde el punto de vista hemodinámico, uno de los principales objetivos para prevenir el desarrollo y progresión de la nefropatía, así como para reducir el riesgo cardiovascular en los enfermos diabéticos, es un estricto control de la PA (< 130/80 mmHg). En este contexto, los bloqueantes del SRA ofrecen una serie de beneficios terapéuticos diferenciales sobre el riesgo renal y cardiovascular no totalmente dependientes de su efecto sobre la PA, convirtiéndolos en fármacos antihipertensivos y antiproteinúricos de primera línea en el tratamiento de los enfermos con ND. Varios estudios han demostrado que el tratamiento con ARAII (Antagonista de los receptores de la Angiotensina II) es capaz de reducir la progresión de la lesión renal comparativamente con otros fármacos antihipertensivos para un mismo nivel de control tensional. Para optimizar este efecto antiproteinúrico y renoprotector es necesaria la titulación hasta alcanzar la dosis necesaria capaz de reducir la proteinuria.¹²

El tratamiento establecido de la diabetes incluye el estricto control de la glucemia, la dislipemia y la presión arterial, fundamentalmente con fármacos que controlan el SRA. Esta estrategia suele ser efectiva en las fases iniciales de la nefropatía diabética, pero no impide que un número considerable de pacientes lleguen a enfermedad renal terminal y sufran complicaciones vasculares y neurológicas. Se revisan nuevos abordajes terapéuticos dirigidos a controlar la progresión de la nefropatía diabética. Entre ellos se incluyen: inhibidores y antagonistas de los productos finales de glicosilación avanzada (AGE), glicosaminoglicanos, pentoxifilina, antagonistas de la endotelina, agentes antifibróticos (anti-TGF- β , anti-CTGF, entre otros), receptores hormonales nucleares (tiazolidinedionas y receptores de la vitamina D) y moduladores de diversas señales intracelulares (PKC, Nrf2 y JAK/STAT). Algunos de estos nuevos fármacos sólo se han utilizado en nefropatía diabética experimental y otros están en fases iniciales de desarrollo clínico.¹²

Los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) presentan un riesgo elevado de complicaciones cardiovasculares (CV). Los pacientes cardiopatas tienen una mayor incidencia de ERC y su progresión es más rápida.¹³

La enfermedad CV es la primera causa de muerte en pacientes en diálisis (45% según nuestro registro de diálisis) y el riesgo de muerte (por evento CV es 10-20 veces superior que en aquellos con función renal normal).¹³

Actualmente, más de 50 estudios han descrito la relación entre mortalidad global o mortalidad CV y ERC, de un modo consistente, aunque la magnitud de la asociación varía sustancialmente entre los distintos estudios y poblaciones estudiadas.¹³

Ya en 1998, la NKF Task Force on Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease enfatizó el riesgo de ECV en la ERC y recomendó que los pacientes con ERC debían considerarse en el grupo de riesgo más alto de ECV. En el 2003, la American Heart Association reforzó la recomendación anterior. El informe del Joint National Committee VII incluye en el 2003 la albuminuria y un FG < 60 ml/min/1,73 m² como dos (2) de los factores de riesgo CV que hay que tener en cuenta y como enfermedades de órgano diana de la hipertensión arterial sistémica. De hecho, hay un aumento de riesgo independiente y progresivo de muerte tanto global como de

causa CV, así como del riesgo de hospitalización para cada uno de los estadios de enfermedad renal.¹³

Entre un 30 y un 50% de los pacientes con Insuficiencia Cardíaca (IC) padecen ERC G3-5 y ésta representa un factor de mal pronóstico, como queda patente en grandes estudios de IC como son el SOLVD, el CONSENSUS, el PRIME o el PRAISE. El daño renal (considerado como FG < 60 ml/minuto y/o albuminuria) es también factor de riesgo para desarrollar episodios coronarios agudos, tras By-pass o trombólisis. De hecho la ERC (microalbuminuria o ERG3) se considera ya como un factor de riesgo independiente en el último consenso del JNC y como un marcador de daño orgánico secundario a la HTA.¹³

A la inversa, los factores que predicen deterioro de función renal en el estudio SOLVD realizado en una cohorte de pacientes con IC fueron: Edad, fracción de eyección baja, ERC al inicio, hipotensión y DM2.¹⁴

La mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular (ECV) y de FRCV (criterios clásicos Framingham para enfermedad cardiovascular) en los pacientes urémicos, tales como hipertensión arterial (HTA), diabetes Mellitus, tabaquismo, hiperlipemia, sedentarismo o hipertrofia ventricular izquierda (HVI), no explican totalmente el aumento de mortalidad CV en estos pacientes.¹⁵

De hecho, diferentes estudios han demostrado que el score de Framingham infraestima el riesgo CV en los pacientes renales. Por otro lado, la utilización de fármacos que han demostrado reducir el riesgo CV en la población general, como las estatinas o los inhibidores del SRA, no han evidenciado su eficacia en estos pacientes y además están infrautilizados en los mismos.¹⁵

Se ha postulado que FRCV nuevos o propios de la uremia también estarían involucrados en el desarrollo de la aterosclerosis acelerada y arteriosclerosis que presentan estos pacientes. Asimismo, el posible papel contribuyente del tipo diálisis en el elevado riesgo CV que presentan estos pacientes está aún por definir.¹⁵

La prevalencia de FRCV nuevos o no tradicionales inflamación, estrés oxidativo, hiperhomocisteinemia, lipoproteína [a] (Lp[a]), hiperfibrinogenemia) también es muy elevada en estos pacientes; asimismo las situaciones propias de la enfermedad renal crónica, (enfermedad óseo-mineral, calcificación valvular, hipervolemia, anemia,

malnutrición, etc.) también pueden contribuir a la elevada morbimortalidad CV en estos pacientes.¹⁵

Son múltiples las formas y maneras de relacionar el compromiso de la función Renal en los pacientes portadores de Enfermedad Cardiovascular, estas pueden ser tan evidentes como el conocido hecho que comparten los mismos factores de riesgo como la diabetes y la hipertensión arterial, así como la edad. Por otro lado y quizás no menos evidentes está el uso de procedimientos diagnósticos y terapéuticos, en los cuales se usa medio de contraste, conocido nefrotóxico. Por otro lado está el uso frecuente, sobre todo en el manejo de los pacientes con IC, de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) o (ARAI), frecuentemente asociados a diuréticos para el control de los síntomas congestivos.¹⁵

Existe entonces un nexo fisiopatológico, lo cual es definido como daño endotelial. Para explicar este nexo se han implicado tres tipos de factores: Mecanismos de regulación local como la fibrosis (VGFE), el exceso de Dimetilarginina asimétrica (ADMA) que regula a la baja el Oxido Nitrico, el estrés oxidativo, la microinflamación, el daño endotelial directo o la disminución de células residentes para la regeneración endotelial.¹⁵

Mecanismos de regulación sistémica como la estimulación simpática, la activación del SRA, los efectos profibróticos y procalcificantes de PTH, los péptidos natriuréticos o la proteína C reactiva.

Sobrecarga de presión por la rigidez arterial y la HTA; y la sobrecarga de volumen (anemia, retención hídrica) como causa de hipertrofia ventricular. La afectación cardíaca retroalimenta el circuito al deteriorar la función renal por bajo gasto.¹⁵

El síndrome cardiorenal (SCR) es una situación de afectación de ambos órganos en que se potencian sus efectos deletéreos de forma que el daño renal y el miocárdico progresan de forma acelerada y retroalimentándose. Además la afectación de ambos órganos dificulta enormemente su manejo.¹⁶

El síndrome cardiorenal inicialmente se ha descrito como la presencia de insuficiencia renal en pacientes con insuficiencia cardíaca, aunque simple en sus inicios, este concepto permitió conocer la existencia de una compleja red neuro hormonal que relaciona en forma estrecha la función renal y cardíaca, perpetuando la

progresión del daño cardíaco y renal. Por lo tanto es una condición de afectación de ambos órganos, que potencian sus efectos deletéreos, de forma que el daño renal y miocárdico, progresan en forma acelerada y retroalimentándose, lo cual indudablemente dificulta el manejo de estos pacientes.¹⁷

Son múltiples las formas y maneras de relacionar el compromiso de la función Renal en los pacientes portadores de Enfermedad Cardiovascular, estas pueden ser tan evidentes como el conocido hecho que comparten los mismos factores de riesgo como la diabetes y la hipertensión arterial, así como la edad. Por otro lado y quizás no menos evidentes está el uso de procedimientos diagnósticos y terapéuticos, en los cuales se usa medio de contraste, conocido nefrotóxico. Por otro lado está el uso frecuente, sobre todo en el manejo de los pacientes con IC, de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) o (ARAII), frecuentemente asociados a diuréticos para el control de los síntomas congestivos.¹⁵

Existe entonces un nexo fisiopatológico, lo cual es definido como daño endotelial. Para explicar este nexo se han implicado tres tipos de factores:

- Mecanismos de regulación local como la fibrosis (VGFE), el exceso de Dimetilarginina asimétrica (ADMA) que regula a la baja el Oxido Nitrico , el estrés oxidativo, la microinflamación, el daño endotelial directo o la disminución de células residentes para la regeneración endotelial.¹⁵
- Mecanismos de regulación sistémica como la estimulación simpática, la activación del SRA, los efectos profibróticos y procalcificantes de PTH, los péptidos natriuréticos o la proteína C reactiva.
- Sobrecarga de presión por la rigidez arterial y la HTA; y la sobrecarga de volumen (anemia, retención hídrica) como causa de hipertrofia ventricular. La afectación cardíaca retroalimenta el circuito al deteriorar la función renal por bajo gasto.¹⁵

El síndrome cardiorenal (SCR) es una situación de afectación de ambos órganos en que se potencian sus efectos deletéreos de forma que el daño renal y el miocárdico progresan de forma acelerada y retroalimentándose. Además la afectación de ambos órganos dificulta enormemente su manejo.¹⁶

El síndrome cardiorenal inicialmente se ha descrito como la presencia de insuficiencia renal en pacientes con insuficiencia cardiaca, aunque simple en sus inicios, este concepto permitió conocer la existencia de una compleja red neuro hormonal que relaciona en forma estrecha la función renal y cardiaca, perpetuando la progresión del daño cardiaco y renal. Por lo tanto es una condición de afectación de ambos órganos, que potencian sus efectos deletéreos, de forma que el daño renal y miocárdico, progresan en forma acelerada y retroalimentándose, lo cual indudablemente dificulta el manejo de estos pacientes.¹⁷

En la fase avanzada de SCR aparece sobrehidratación y resistencia a diuréticos. Recordemos que muchos de los fármacos para la Insuficiencia Cardiaca (IC) actúan a través del riñón, por lo que son frecuentes los efectos secundarios renales. En este punto debe recordarse que la protección cardíaca debe predominar sobre la renoprotección, ya que disponemos de técnicas de sustitución para el riñón (TRS), mientras que sólo el trasplante cardíaco puede suplir el fallo completo de ese órgano. La falta de intervención decidida por miedo a los efectos secundarios puede llevar a la muerte del paciente con IC.¹⁷

El deterioro de función renal es frecuente en la descompensación de la IC y tiene un valor pronóstico. Un aumento de 0,3 mg/dl de Cr en ingresados por IC se da en un tercio de los pacientes y tiene un valor predictivo de mortalidad a corto y largo plazo. Predice mortalidad en el ingreso con una sensibilidad del 65% y una especificidad del 81%, prolonga la estancia en 2,3 días y aumenta el riesgo muerte a los 6 meses en un 67%.¹⁷

El SCR precisa una visión global e integradora del paciente, en la que el clínico sea conocedor no solo de ambas patologías sino de otras que a menudo coexisten en estos pacientes que suelen ser ancianos, diabéticos, hipertensos, se suelen asociar patologías pulmonar o reumática. La definición de SCR incluye por tanto, en su sentido más amplio, cualquier trastorno en el que la disfunción aguda o crónica de un órgano (riñón y corazón) induce la disfunción aguda o crónica del otro.¹⁷

Ronco et al han subdividido este SCR en 5 tipos de combinaciones diferentes. El tipo 1 sería un SCR agudo que incluiría pacientes con insuficiencia cardiaca aguda grave, como un shock cardiogenico, e insuficiencia renal aguda secundaria. El tipo 2

sería un SCR crónico e incluiría a los pacientes que presentan insuficiencia cardiaca crónica o enfermedades coronarias que causan una ERC progresiva y potencialmente permanente. El tipo 3 sería un síndrome renocardiaco agudo e incluiría pacientes con un fallo renal agudo, por ejemplo, por una nefropatía isquémica o una glomerulonefritis aguda, y con repercusión secundaria cardiaca con fallo posterior. El tipo 4 sería el síndrome renocardiaco crónico, que englobaría a los pacientes con enfermedad renal crónica por un proceso glomerular, intersticial o de cualquier etiología, y con repercusión crónica sobre el corazón y todo el sistema cardiovascular a través de la retención hídrica, la hipertensión arterial, la hipertrofia ventricular izquierda, la albuminuria y la aceleración de la aterosclerosis. Por último, el tipo 5 describe la situación en que causas sistémicas repercuten secundariamente sobre ambos órganos, como ocurre en los pacientes con diabetes mellitus, amiloidosis o lupus eritematoso sistémico.¹⁷

Los mecanismos fisiopatológicos del SCR son bien conocidos: Guyton, describió de manera excelente la interacción entre corazón y riñón respecto a la homeostasis del volumen extracelular, la presión arterial y el gasto cardiaco. Una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) disminuida determinaría una hipoperfusión renal, lo cual, activaría el sistema nervioso simpático (SNS) y el SRA. La activación de ambos ejes inicialmente ayudarían a mantener la presión sistémica y la perfusión de órganos vitales pero tendría también efectos colaterales: por un lado, el aumento de la reabsorción de sodio a nivel del túbulo proximal, túbulo colector y por otro lado, el aumento de la postcarga. Estos efectos "no deseables" incrementarían el trabajo cardiaco con la consiguiente aceleración de la disfunción celular miocárdica, la reducción de la fracción de eyección y de nuevo la menor perfusión renal, cerrándose así el círculo patogénico. Por tanto, a largo plazo la sobreestimulación de estos mecanismos anula una propiedad fundamental del organismo: la flexibilidad en el manejo de líquidos y electrolitos, que conduce a la retención de sodio y agua por parte del riñón haciendo inevitable la aparición de edemas. Dicho de otra manera, estos pacientes viven gracias a un estado homeostático de escaso margen, tendiendo a preservar la función general del organismo aun en anasarca.¹⁸

Sin embargo, se ha constatado en varios estudios que aproximadamente el 50% de los pacientes con SCR tienen una FEVI > 45% (normal), sugiriendo que la disfunción renal es mucho más que la simple consecuencia de un bajo gasto cardiaco. En este sentido se ha demostrado que una presión venosa elevada, puede contribuir de forma independiente a la reducción de la perfusión renal y a la retención de sodio y agua, tal y como hemos descrito en líneas anteriores.¹⁸

En este complejo sistema de interacción corazón-riñón intervienen además de los factores hemodinámicos y neurohormonales, factores vasculares e inflamatorios. Los factores vasculares (desequilibrio óxido nítrico - radicales de oxígeno libres -ON-ROS-, prostaglandinas, péptidos natriuréticos y endotelina) podrían tener un papel en la hipoperfusión renal independientemente de la hemodinámica cardiaca. Los mediadores inflamatorios (citokinas) se cree que jugarían un rol crucial en la fisiopatología de la aterosclerosis y consecuentemente en la progresión del daño renal y miocárdico de estos Pacientes.¹⁹

En definitiva, el riñón, el corazón, el SNS, el SRA, el endotelio, el sistema inmune y los marcadores inflamatorios interactúan en un intrincado feedback y cualquier alteración en este sistema complejo podría causar el deterioro tanto de la función cardiaca como renal.¹⁹

Específicamente en el caso del síndrome cardiorenal tipo4 definido como el síndrome renocardiaco crónico, que englobaría a los pacientes con enfermedad renal crónica por un proceso glomerular, intersticial o de cualquier etiología, y con repercusión crónica sobre el corazón y todo el sistema cardiovascular. Se describe que hay un reconocimiento creciente de que muchos procesos patológicos que contribuyen a las enfermedades cardiovasculares, como la enfermedad coronaria, la hipertrofia ventricular izquierda y disfunción diastólica. Además, los mecanismos fisiológicos diseñados para compensar la reducción de la tasa de filtración glomerular, incluyendo la activación del SRA, la liberación de factor de crecimiento fibroblástico²³ y otros mecanismos de la homeostasis del calcio-fosfato, así como y los efectos fisiopatológicos de toxinas urémicas también puede contribuir directamente a las enfermedades cardiovasculares. El resultado final de la interacción entre los cambios en la presión y la sobrecarga de volumen y la

compensación fisiológica para la pérdida de la función en el corazón y el riñón conduce a la disminución acelerada de ambos sistemas de órganos. Esta compleja interacción fisiológica y fisiopatológica entre los sistemas cardiovascular y renal se refiere colectivamente como el SCR. La discusión que sigue está dirigida a esbozar las anomalías cardíacas que se producen con frecuencia y la gravedad en los pacientes con alteración de la función renal.²⁰

La disminución del filtrado glomerular de forma grave conduce a la estimulación anormal del SRAA y como consecuencia acumulación de agua y sodio. La hipertensión resultante junto con los efectos directos de la angiotensina y la aldosterona en los miocitos cardíacos acelera la hipertrofia ventricular izquierda (HVI) y fibrosis cardíaca. SCR describe colectivamente las complejas interacciones entre las consecuencias fisiológicas y fisiopatológicas de disminución de la función, tanto en el corazón y el riñón. El grupo ADQI ha creado clasificaciones separadas para el SCR en un intento de aislar algunos de los mecanismos fisiopatológicos únicos de este trastorno con la intención de idear nuevas estrategias de tratamiento.²⁰

Los pacientes con ERC han aumentado las tasas de la enfermedad aterosclerótica de las arterias coronarias (CAD), infarto de miocardio, la HVI (hipertrofia ventricular izquierda), y tienen un mayor riesgo de muerte súbita. Estudios longitudinales demuestran que el riesgo de complicaciones cardiovasculares aumenta con la pérdida progresiva de la función renal. Los riesgos de complicaciones cardiovasculares en los pacientes con $FR < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ son hasta 10 veces más altos que aquellos con $FR > 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$. Esta sorprendente prevalencia de complicaciones cardiovasculares excede el riesgo esperado de los factores de riesgo cardiovasculares típicos (hipertensión, hiperlipidemia, etc), y sugiere que la pérdida de la función renal puede contribuir directamente al desarrollo de complicaciones cardiovasculares. La alta prevalencia de EC en pacientes asintomáticos con ERC ha sido observada por otros investigadores. Ohtake et al. Realizó coronariografía en 30 pacientes sintomáticos y asintomáticos desde el punto de vista cardiovascular con ERC y encontró que el 53% de los pacientes asintomáticos tenían EAC significativa. De estos pacientes, 10 (62,5%) tenían enfermedad de un vaso, 4 (25%) tenían enfermedad de dos vasos, y 2 (12,5%)

contribuir a la reducción de la reserva de flujo coronario entre los pacientes con ERC / ERT. El riesgo de desarrollar calcificación coronaria aumenta con el avance de la enfermedad renal. El desarrollo de calcificaciones vasculares no se limita a los vasos coronarios, pero también se ha detectado en las arterias periféricas. Esta observación podría explicar las mayores tasas de amputaciones de extremidades inferiores en los pacientes con ERC / ERT en tratamiento sustitutivo renal modalidad hemodiálisis.²²

El aumento de contenido de calcio del miocardio se ha demostrado en pacientes con ERT y este puede contribuir a la reducción de cumplimiento del ventrículo izquierdo (VI). También es posible que el movimiento desordenado de calcio y potencialmente otros electrolitos administrados por los miocitos y tejido conductor es responsable de la variedad y la prevalencia de las arritmias en la ERC y ERT. Calcificación aórtica se asocia con un menor cumplimiento como se ha demostrado en varios estudios así, la tensiones tangenciales entre la sístole es mayor en los pacientes con ERC y ERT, y en teoría, tienen un mayor grado de lesión de órganos diana, debido a la hipertensión ²².

Tanto la HVI y la reducción de la función del VI han sido reconocidas como las complicaciones de la ERT. Por otra parte, la prevalencia de HVI aumenta con la disminución de la función renal. Los factores de riesgo tradicionales como la hipertensión, la diabetes mellitus y la sobrecarga de volumen contribuyen al desarrollo de la HVI en la población con ERC. La observación de que el hiperparatiroidismo, la desnutrición, niveles elevados de uremia puede contribuir a HVI, ha planteado la cuestión de si las poblaciones ESRD son especialmente susceptibles a la aparición de las enfermedades cardiovasculares. Por ejemplo, la prevalencia de HVI varía del 16 al 31% en individuos con FG > 30 ml / min, aumentando hasta el 60-75% antes de comenzar la terapia de reemplazo renal, y hasta el 90% de los pacientes después de la iniciación de la hemodiálisis.²²

En un estudio prospectivo de 433 pacientes con ESRD, Foley et al. Observó que el 74% de los pacientes tenían evidencia ecocardiográfica de la HVI con más del 30% con insuficiencia VI concurrente. En un estudio posterior, Foley et al. Seguido de forma prospectiva 596 pacientes de hemodiálisis sin historia previa de

enfermedad cardíaca y determinar si la incidencia de HVI se correlaciona con la duración de la hemodiálisis. Usando ecocardiogramas seriados para medir el índice de masa ventricular izquierda (IMVI), Foley et al. Demostró que después de 18 meses de hemodiálisis, IMVI aumentó en el 62% de los pacientes con un 49% el desarrollo de insuficiencia VI manifiesta. Estas observaciones plantean la cuestión de si el proceso de hemodiálisis facilita el desarrollo de HVI en pacientes con ESRD. Sin embargo, el estudio IDEAL más completo y detallado no ha demostrado que el inicio de la hemodiálisis en pacientes con ERC G5 empeoró HVI existentes, lo que sugiere que la hemodiálisis sola no contribuye a la HVI ni es capaz de revertir los cambios hipertróficos de larga duración.²³

Las condiciones clínicas que contribuyan al desarrollo de la HVI en la ERC son similares a los que ocurren en otras cohortes de pacientes e incluyen la hipertensión, la sobrecarga de presión, y la activación del SRA. La arteriosclerosis e hipertensión promueven la hipertrofia de los miocitos que se traduce en un aumento de la masa del ventrículo izquierdo a través de la hipertrofia de miocitos, un espesor de pared aumentado y en última instancia, reduce la distensibilidad ventricular. Adaptaciones patológicas para aumentar el espesor de la pared que contribuyen a una pérdida de la densidad capilar, la fibrosis miocárdica secundaria y aún más hipertrofia compensatoria. Por otra parte, la pérdida progresiva de la masa de nefronas inherente a la ERC conduce a la acumulación de sal y agua, que contribuye a la hipertensión secundaria y la sobrecarga de volumen. Estas mismas condiciones que contribuyen a la HVI a través de la regulación positiva de SRA posterior liberación de factores pro-fibróticos tales como la galectina-3, el TGF- β endógeno. La relación única entre ERC y el desarrollo de complicaciones cardiovasculares se apoya en los efectos beneficiosos de trasplante renal sobre la estructura y la remodelación cardíaca. Una complicación de cardiomiopatías hipertróficas es que a medida que se agrandan los miocitos cardíacos, la densidad de los capilares necesarios para satisfacer el aumento de la demanda de oxígeno se reduce progresivamente con el tiempo. Para determinar si este efecto es exacerbado por las condiciones urémicas, Amann et al. Comparo la densidad capilar miocárdica en los controles de pacientes que se encontraban en ESRD hemodiálisis y aquellos con cardiomiopatías

contribuir a la reducción de la reserva de flujo coronario entre los pacientes con ERC / ERT. El riesgo de desarrollar calcificación coronaria aumenta con el avance de la enfermedad renal. El desarrollo de calcificaciones vasculares no se limita a los vasos coronarios, pero también se ha detectado en las arterias periféricas. Esta observación podría explicar las mayores tasas de amputaciones de extremidades inferiores en los pacientes con ERC / ERT en tratamiento sustitutivo renal modalidad hemodiálisis.²²

El aumento de contenido de calcio del miocardio se ha demostrado en pacientes con ERT y este puede contribuir a la reducción de cumplimiento del ventrículo izquierdo (VI). También es posible que el movimiento desordenado de calcio y potencialmente otros electrolitos administrados por los miocitos y tejido conductor es responsable de la variedad y la prevalencia de las arritmias en la ERC y ERT. Calcificación aórtica se asocia con un menor cumplimiento como se ha demostrado en varios estudios así, la tensiones tangenciales entre la sístole es mayor en los pacientes con ERC y ERT, y en teoría, tienen un mayor grado de lesión de órganos diana, debido a la hipertensión ²².

Tanto la HVI y la reducción de la función del VI han sido reconocidas como las complicaciones de la ERT. Por otra parte, la prevalencia de HVI aumenta con la disminución de la función renal. Los factores de riesgo tradicionales como la hipertensión, la diabetes mellitus y la sobrecarga de volumen contribuyen al desarrollo de la HVI en la población con ERC. La observación de que el hiperparatiroidismo, la desnutrición, niveles elevados de uremia puede contribuir a HVI, ha planteado la cuestión de si las poblaciones ESRD son especialmente susceptibles a la aparición de las enfermedades cardiovasculares. Por ejemplo, la prevalencia de HVI varía del 16 al 31% en individuos con FG > 30 ml / min, aumentando hasta el 60-75% antes de comenzar la terapia de reemplazo renal, y hasta el 90% de los pacientes después de la iniciación de la hemodiálisis.²²

En un estudio prospectivo de 433 pacientes con ESRD, Foley et al. Observó que el 74% de los pacientes tenían evidencia ecocardiográfica de la HVI con más del 30% con insuficiencia VI concurrente. En un estudio posterior, Foley et al. Seguido de forma prospectiva 596 pacientes de hemodiálisis sin historia previa de

hipertensos. Mientras que los pacientes hipertensos demostraron una reducción de la densidad capilar, esta disminución fue aún más pronunciada en los pacientes de ESRD y casi 2 veces más bajos. Por otra parte, el diámetro de los miocitos y el volumen del espacio intersticial fueron significativamente superiores en pacientes urémicos en comparación con los otros grupos. Amann et al. Observó que el contenido de colágeno en el intersticio del miocardio se elevó a 25% un valor que se observa en pacientes con estenosis aórtica severa y otras condiciones de sobrecarga de presión. Los períodos prolongados de estrés hemodinámico pueden inducir la remodelación cardíaca que incluye el aumento de la expresión de miofibroblastos intersticiales un tipo de célula que no está presente en el miocardio normal y se caracteriza por su potencial fibrogénico. La observación de que los pacientes con ERT desarrollan reducciones clínicamente significativas en la densidad capilar del miocardio plantea la cuestión de si esta histopatología observada es única a la condición urémica.²⁴

La combinación de la intolerancia a la isquemia miocárdica, HVI, y la fibrosis miocárdica, junto con alteraciones no fisiológicas en volumen y electrolitos (particularmente en ERC G-5 pacientes en hemodiálisis), hace que los pacientes con ESRD particularmente vulnerables a la muerte cardíaca repentina²⁵.

Además de los cambios hipertróficos en el corazón, un creciente cuerpo de evidencia sugiere que los pacientes con ERC avanzada desarrollan una forma única de fibrosis cardíaca. Por ejemplo, los primeros estudios post-mortem de studies by Mall et al. Describen una forma única de la fibrosis cardíaca y renal que se observó en más del 90% de los pacientes con ERC, pero la ausencia en los controles no urémicos. Tanto los pacientes con ESRD y aquellos con ERC pre-diálisis demostraron un patrón uniforme de la fibrosis intermiocárdica que difiere de la endocárdica, patrón que es típico de las miocardiopatías hipertensas e isquémica. Mediante microscopía óptica, tinción tricrómica y microscopía óptica mostraron consistentemente fibrosis intersticial difusa, mientras que la microscopía electrónica reveló la presencia de colágeno, pero la ausencia de la proteína amiloide P2-M²⁶.

Los mecanismos que conducen a ERC / ESRD fibrosis cardíaca son poco conocidos, pero estudios recientes sugieren que existen sustancias en el plasma de

los pacientes urémicos que contienen componentes como el sulfato indoxyl y p-cresol pueden contribuir directamente a la fibrosis cardíaca. Sulfato Indoxyl y otras toxinas urémicas no polares son altamente unidos a proteínas y por lo tanto son difíciles de depurar durante la diálisis. Mientras que las concentraciones de sulfato de indoxilo en sujetos sanos oscilan entre 1 y 2,9 mM, en pacientes con ERC avanzada pueden superar los 500mM. A estas concentraciones, sulfato de indoxilo contribuye directamente a la generación de fibrosis cardíaca a través de la síntesis de inhibidor de TGF- β , el tejido de la metaloproteinasa-1 (TIMP-1) y α 1 colágeno. Por otra parte, la toxina urémica unida a proteínas se ha demostrado estimular la remodelación cardíaca a través de la activación de la MAPK p38, p42/44 MAPK y NF- κ B²⁶.

Hay un creciente reconocimiento de que la disfunción diastólica y otras manifestaciones de insuficiencia cardíaca descompensada están asociadas con la infiltración del miocardio por los macrófagos y monocitos. Aunque se han investigado una serie de mediadores candidatos para estos cambios, los estudios recientes han demostrado de forma consistente una marcada regulación positiva de la galectina-3. La galectina-3 es un miembro de la familia de lectina β -galactósido de unión que se sintetiza por los macrófagos y sabe que interactúan con las proteínas específicas de matriz extracelular incluyendo laminina, synexin y las integrinas. Los estudios preclínicos encuentran que la galectina-3 también puede unirse directamente a los fibroblastos cardíacos y reducción de la función del VI a través de un aumento de la producción de colágeno²⁶.

Los estudios pre-clínicos y clínicos recientes han demostrado una asociación entre la familia de factores de crecimiento de fibroblastos (FGF) y el desarrollo de una forma patológica de la HVI. Los FGF son una familia de péptidos con funciones biológicas amplias que incluyen la regulación del crecimiento y la diferenciación de los miocitos cardíacos. En contraste con otros miembros de la familia de FGF, FGF23 se ha descrito recientemente como función paracrina en el riñón y estas facilitan la excreción de fosfato mediante el bloqueo de la síntesis de la vitamina D 3 y la inhibición de la reabsorción de fosfato en la nefrona proximal. La pérdida de masa de nefronas y la posterior acumulación de fosfato conduce a un aumento compensatorio en los niveles de FGF23²⁶.

La miocardiopatía diabética es una enfermedad producida por la diabetes, que se caracteriza por la presencia de disfunción ventricular izquierda, la cual puede ser diastólica, sistólica o mixta. Consideramos como causas de la miocardiopatía, por ser éstas consecuencia de la propia diabetes, las siguientes: enfermedad metabólica, fibrosis intersticial e hipertrofia miocelular, enfermedad microvascular y disfunción autonómica. Las enfermedades concomitantes con la diabetes (hipertensión arterial, enfermedad coronaria y nefropatía) ²⁷.

Diversos estudios han evidenciado que la diabetes mellitus (DM) aumenta el riesgo de enfermedad coronaria (EC) y la mortalidad que ella representa en relación a la población general. La EC es la responsable del 50% de muertes que se producen en la población diabética, provocando una mortalidad anual doble que la observada en la población no diabética y una reducción en la expectativa de vida de 5-10 años ²⁷.

Concretamente, el infarto de miocardio (IM) en los enfermos diabéticos con lleva una mortalidad 2-3 veces superior a la de la población no diabética y ello se debe principalmente al incremento de la mortalidad intrahospitalaria por insuficiencia cardíaca (IC), shock cardiogénico y trastornos de la conducción. Por tanto, los pacientes diabéticos con IM presentan una mayor mortalidad por IC. ²⁸

La existencia de esta miocardiopatía se conoce desde que Rubler y cols., en 1972, hallaron una entidad diferenciada, capaz de producir disfunción ventricular izquierda, después de realizar un estudio postmortem en 4 pacientes con nefropatía diabética que presentaban IC sin signos de EC ni otras enfermedades capaces de provocar disfunción ventricular. La autopsia mostró lesiones de Kimmelstein-Wilson asociadas a hipertrofia y fibrosis miocárdica. ²⁹

Ello indujo a pensar que la diabetes per se es capaz de afectar la función ventricular izquierda, introduciéndose en la literatura médica el término, de miocardiopatía diabética (MD) para definir esta situación. ³⁰

El concepto de MD específica continúa siendo actualmente objeto de debate, dado que la IC en los pacientes diabéticos se asocia con frecuencia a hipertensión arterial (HTA) y EC, siendo difícil desligar el daño miocárdico ocasionado por estas dos patologías del producido por la diabetes en sí misma. ³⁰

Hay autores que dudan de si la DM per se es suficiente para explicar la presencia de miocardiopatía y únicamente aceptan el daño estructural miocárdico como consecuencia de los efectos de la diabetes asociada a la HTA, que tendría como primera manifestación la disfunción ventricular y en última instancia la IC).³⁰

Bell (afirma que si la diabetes no se complica con neuropatía, nefropatía, retinopatía, HTA o EC no se produce disfunción ventricular o, en todo caso, ésta es ligera. Sin embargo, cuando se asocia a HTA no tratada y/o a isquemia miocárdica, la miocardiopatía subclínica ligera propia de la diabetes puede avanzar rápidamente a una disfunción diastólica clínicamente evidente y, más tardíamente a una disfunción sistólica.³⁰

Las enfermedades ligadas a la evolución de la diabetes que de alguna forma pueden afectar la función ventricular son: EC, HTA, nefropatía, enfermedad metabólica, disfunción nerviosa autónoma, enfermedad intersticial y enfermedad de los pequeños vasos. Las tres primeras enfermedades, sin embargo, ocurren también frecuentemente en ausencia de DM. Consideramos como MD el estado miocardiopático que puede desarrollarse en el corazón como consecuencia de la diabetes en sí misma.³¹

La afectación miocárdica causada por la asociación de la diabetes y las enfermedades que la acompañan con frecuencia constituye la mencionada miocardiopatía en la diabetes.³¹

Se han propuesto varios mecanismos, cada uno de los cuales actuando aisladamente o en combinación con los demás, puede dar lugar a la MD. Los principales son los siguientes: enfermedad metabólica, fibrosis intersticial e hipertrofia miocelular, enfermedad microvascular y disfunción autonómica.³²

En cuanto a la enfermedad metabólica a nivel celular, la MD se asocia con anomalías del metabolismo de los ácidos grasos y de la homeostasis del calcio, lo que puede producir mayor rigidez de la pared ventricular y deterioro de la contractilidad del miocardiocito. Estudios en animales han mostrado que la diabetes inducida experimentalmente produce defectos en el transporte celular del calcio, defectos en las proteínas contráctiles e incremento en la formación de colágeno que ocasiona pequeños cambios anatómicos y fisiológicos en el miocardio. Estudios más

recientes han sugerido que el incremento en la utilización de ácidos grasos asociado a la disminución de la utilización de glucosa, conlleva a una acumulación de ácidos grasos tóxicos intermedios que posteriormente inhiben la utilización de glucosa por el miocardio. Esto puede derivar a una depleción de ATP, prevención en la producción de lactato y aumento en el consumo de oxígeno miocárdico, todo lo cual conduce a un deterioro del rendimiento miocárdico.³³

Se habla además que la fibrosis intersticial y la hipertrofia miocelular los hallazgos histopatológicos más destacados en los pacientes diabéticos son la presencia de fibrosis perivascular y/o intersticial y la hipertrofia miocelular, siendo el incremento de la matriz extracelular del intersticio de la pared ventricular colágeno tipo VI. También se ha encontrado acúmulo de material PAS-positivo (probablemente una glucoproteína) e incremento de las concentraciones miocárdicas de triglicéridos y colesterol.³⁴

Se ha descrito que la enfermedad microvascular o enfermedad de los pequeños vasos se ha invocado como causa de angina en pacientes con arterias coronarias epicárdicas permeables. Hace pocos años, Zoneraich revisó extensamente el papel de la enfermedad microvascular en la MD y vio que la microangiopatía puede también actuar en los diabéticos con angina y arterias coronarias epicárdicas normales. Sin embargo, la confirmación de la microangiopatía miocárdica debe realizarse mediante estudio histopatológico mediante biopsia miocárdica, Zoneraich y cols. Hallaron, en diabéticos jóvenes, afectación de los vasos intramurales con cambios proliferativos y engrosamiento de la pared. La enfermedad de los pequeños vasos era evidente en el 72% de los diabéticos normotensos frente a sólo el 12% en los no diabéticos. Otros autores han objetivado lesiones de los pequeños vasos en diabéticos juveniles: Ledet encontró lesiones arteriales sin afectación capilar, Factor y cols. Hallaron lesiones capilares en forma de engrosamiento de la membrana basal y microaneurismas y Fisher y cols. Evidenciaron lesiones arteriolas y capilares en casi todos los pacientes.³⁵

Las lesiones descritas, constituyen los principales exponentes de la microangiopatía miocárdica frecuentemente asociada a fibrosis intersticial y representa una parte del espectro de la vasculopatía típica del diabético.³⁵

La disfunción autonómica en la DM es la causa principal de neuropatía periférica en los países desarrollados afectando esta última enfermedad, al menos, al 15% de todos los diabéticos, siendo mucho más frecuente en los diabéticos insulino dependientes a partir de los 18 años de edad.³⁶

El sello distintivo de la neuropatía diabética es la polineuropatía simétrica sensitivo-motora, complicada frecuentemente por neuropatías focales, poliradiculopatías o por neuropatía autonómica cardíaca (NAC). La NAC se halla presente en más del 40% de diabéticos insulino dependientes cuando se hace el diagnóstico. El desarrollo de polineuropatía diabética clínica se define por la presencia de déficits detectables sensoriales, motores o autonómicos en la exploración, con o sin la presencia de síntomas disestésicos o parestésicos. La neuropatía clínica es la culminación del deterioro progresivo de las fibras nerviosas y la pérdida de las mismas y se detecta por la presencia de una conducción nerviosa anormal o por la alteración de los tests del sistema nervioso autónomo. El desarrollo de la citada neuropatía puede evitarse o retrasarse mediante el tratamiento intensivo de la diabetes.³⁶

IV.1.3. Antecedentes históricos

El primer estudio post mortem del "corazón diabético" fue realizado por Root¹⁰ en 1928, que no halló diferencias en las lesiones histológicas de las arterias coronarias cuando comparó a los diabéticos con controles no diabéticos, concluyendo que la enfermedad cardíaca en los pacientes diabéticos estaba relacionada con la arteriosclerosis acelerada.

Lundbaek¹¹, en 1954, describió que en un mismo paciente diabético se presentaban retinopatía, nefropatía, enfermedad cardíaca y enfermedad vascular periférica, sugiriendo que estas lesiones vasculares podrían constituir el síndrome de angiopatía diabética. El mismo autor en estudios post mortem encontró que los cambios histológicos en los vasos intramurales pequeños del corazón eran similares a los observados en otros tejidos de pacientes con diabetes de larga duración y propuso el término cardiopatía diabética para describir la enfermedad cardíaca o la disfunción cardíaca en los pacientes con diabetes, sugiriendo que ésta podía ser

causada por una combinación de enfermedad arterial de los grandes vasos coronarios, neuropatía autonómica diabética y enfermedad de las arterias y arteriolas coronarias pequeñas distales¹².

La existencia de cardiomiopatía diabética fue indicada por primera vez por Rubler et al¹³ en 1972 y este término fue introducido por Hamby et al¹⁴ en 1974 después de estudiar a 73 pacientes con enfermedad miocárdica primaria idiopática y constatar que, de éstos, ¹⁶ eran diabéticos. Además, estos autores comprobaron en el examen post mortem de 3 pacientes diabéticos ausencia de aterosclerosis coronaria con lesiones no ateroscleróticas presentes en los pequeños vasos intramurales. Evidencias posteriores que apoyan la existencia de una enfermedad cardíaca específica de la diabetes se obtienen de los resultados de los estudios de Framingham, donde se comprobó un aumento de la frecuencia de fallo cardíaco congestivo en diabéticos en ausencia de enfermedad arterial coronaria^{1,2}.

La denominación de cardiomiopatía diabética fue revisada por el Comité de Expertos de Cardiomiopatías de la Organización Mundial de la Salud, cuyos miembros decidieron recomendar el uso del término "enfermedad muscular cardíaca diabética" en lugar de "cardiomiopatía diabética" por ajustarse mejor a las definiciones nosológicas¹⁵.

IV.1.4. Epidemiología

La epidemiología de la enfermedad cardiovascular en la población americana en general se investigó a través del estudio de Framingham iniciado en 1949, donde se evidenció, durante 18 años de seguimiento, que los diabéticos incluidos en el estudio tuvieron una morbilidad y una mortalidad aumentadas para todas las causas cardiovasculares¹. El riesgo relativo para desarrollar fallo cardíaco fue de 2,4 veces mayor en el varón diabético y 5,1 veces mayor en la mujer diabética al compararlos con sujetos no diabéticos (de edades comprendidas entre 45 y 74 años); cuando se excluyeron pacientes con enfermedad cardíaca coronaria o reumática, el riesgo aumentó, siendo 3,8 veces mayor en el varón y 5,5 veces mayor en la mujer afectados por diabetes mellitus, y en particular un riesgo aumentado de desarrollo de fallo cardíaco se observó en pacientes tratados con insulina.¹⁶ El estudio post

mortem de 15 pacientes que formaron parte de la investigación y que murieron por fallo cardíaco congestivo identificó a 7 pacientes con enfermedad arterial coronaria grave que no fue evidenciada antes de la muerte ni por clínica ni por electrocardiograma en reposo; de estos 7 pacientes, cinco tenían diabetes mellitus¹⁷; por tanto, es posible que la enfermedad arterial coronaria silente que es 2-3 veces más frecuente en los pacientes diabéticos¹⁸ pueda explicar algunos de los resultados del estudio de Framingham. Por otra parte, se ha demostrado la existencia de cambios histológicos en el corazón de los pacientes diabéticos jóvenes asintomáticos que tienen anomalías funcionales cardíacas sin enfermedad coronaria ni hipertensión arterial¹⁹. Estudios epidemiológicos recientes siguen considerando que la diabetes mellitus se asocia a un riesgo elevado de ocurrencia de fallo cardíaco congestivo², y también se señala la presencia de diabetes mellitus como uno de los factores asociados a una mayor mortalidad y una mayor incidencia de ingresos hospitalarios por insuficiencia cardíaca congestiva²⁰.

Todas estas evidencias epidemiológicas han motivado el interés de los investigadores en este tema, que han realizado estudios tanto no invasivos como invasivos, con la finalidad de describir las alteraciones presentes en el corazón del paciente diabético no atribuibles a enfermedad arterial coronaria y, por tanto, poner en evidencia la existencia de una cardiomiopatía o enfermedad del músculo cardíaco específica de la diabetes.

IV.1.5. Enfermedad muscular cardíaca diabética

El fallo cardíaco congestivo ocurre con mayor frecuencia en el diabético que en el no diabético a pesar de que la extensión de la enfermedad arterial coronaria es similar, como se ha comprobado en diferentes estudios^{10,11}.

El papel exacto de la enfermedad muscular cardíaca diabética o cardiomiopatía diabética en la morbilidad y la mortalidad de los pacientes diabéticos es desconocido, pero se puede decir que la enfermedad muscular cardíaca diabética puede ser un factor importante en la patogenia del fallo cardíaco que se presenta en forma de episodios agudos, como el que ocurre como complicación de un infarto agudo de

miocardio, así como también contribuye al desarrollo lento, crónico, de un "fallo de bomba"³.

La enfermedad muscular cardíaca diabética ocurre en ambos tipos de diabetes, y esto indica que la hiperglucemia y los cambios metabólicos asociados probablemente tienen un papel clave en la patogenia de la enfermedad. Ni los estudios experimentales ni los estudios clínicos han identificado un factor único responsable de las anomalías descritas en los diferentes estadios de la enfermedad muscular cardíaca diabética.

La cardiomiopatía diabética comprende 5 elementos²¹: a) macroangiopatía diabética: cambios bioquímicos y estructurales en la lámina media de las arterias coronarias extramurales; b) microangiopatía diabética: cambios histológicos en la pared de capilares y arteriolas intramurales pequeñas junto a detección de microaneurismas y engrosamiento de la membrana basal capilar; c) cambios intersticiales en el miocardio con acumulación de tejido conectivo y glucoproteínas; d) presencia de neuropatía autonómica cardíaca, y e) disfunción de las células miocárdicas debido a desajustes metabólicos.

En las fases tempranas de la enfermedad muscular cardíaca diabética, las alteraciones metabólicas pueden predominar pero, en etapas más avanzadas, se observan cambios irreversibles en el miocardio, como son: anomalías estructurales permanentes del colágeno debidas a glicosilación, aumento de la fibrosis miocárdica, compromiso de la vasculatura intramural y existencia de neuropatía autonómica²².

Hay autores que sugieren que el desarrollo de cardiomiopatía diabética pasa por las siguientes fases o estadios²³: estadio I, contractilidad miocárdica aumentada; estadio II, funciones diastólica y sistólica intactas; estadio III, función sistólica intacta con disfunción diastólica, y estadio IV, disfunción sistodiastólica.

IV.1.6. Bases celulares de la disfunción miocárdica en la Diabetes Mellitus

La disfunción miocárdica en la diabetes mellitus parece tener muchas explicaciones a nivel celular. Es probable que la ausencia de insulina y la combustión lipídica obligada con acumulación de metabolitos de la oxidación de ácidos grasos

tengan consecuencias sobre el transporte de calcio celular en el proceso de acoplamiento electromecánico.²⁴

IV.1.7. Acoplamiento electromecánico

La función principal de la célula miocárdica es la contracción que depende de la presencia de calcio extracelular. La fuerza de contracción está relacionada con la cantidad de iones de calcio que atraviesan los canales celulares de calcio en el sarcolema en cada sístole. Sólo una parte pequeña de calcio proviene del exterior de la célula, y la mayor parte es liberada de los depósitos intracelulares (retículo sarcoplásmico). Algunos canales de calcio son abiertos por cambios en el potencial de membrana y otros se abren por fosforilación debida a la activación de la vía β receptor-adenilciclase-AMPC-proteincinasa. El calcio libre intracelular se une a la troponina C (una proteína unida a la actina) y esta unión lleva a la contracción interactuando actina y miosina. La energía para este proceso es proporcionada por el ATP, activándose la miosin-ATPasa. La relajación en la célula miocárdica se inicia por un proceso activo que requiere energía de transporte de iones de calcio hacia el retículo sarcoplásmico y fuera de la célula. La fosforilación de proteínas mediada por AMPC no sólo estimula la fuerza y velocidad de contracción por apertura de canales de calcio, sino también la velocidad de relajación por modulación de la afinidad de calcio a la troponina C y por estimulación de la captación de calcio en el retículo sarcoplásmico.²¹

Se han realizado experimentos para estudiar la entrada de calcio durante la estimulación de receptores β con isoproterenol en las ratas en las que se indujo diabetes con estreptozotocina, y se evidenció que la entrada de calcio en las células miocárdicas es un proceso inducido por receptores β , que en el corazón de animales diabéticos de corto tiempo de evolución se presenta una disminución de esta entrada de calcio mediada por receptor β y que la administración de insulina in vivo puede revertir este fenómeno.²⁴

Se realizó un estudio para medir la producción in vivo de AMPC en corazones, 60 min después de la inyección subcutánea de isoproterenol, y se observó un aumento significativo de AMPC en los animales sanos, mientras que en los diabéticos no se

evidenció aumento del AMPc en el tiempo en que se midió, indicando la existencia de un proceso de acoplamiento anormal del receptor a la adenilciclase en corazones de ratas con diabetes experimental. Este bloqueo en la producción intracelular de AMPc podría llevar a la no apertura de los canales de calcio, y así contribuir a la disminución descrita de la permeabilidad al calcio del sarcolema en la diabetes experimental²¹. En relación a la estimación del número y afinidad de receptores β , no se hallaron diferencias entre las membranas de células miocárdicas de animales sanos y las de animales diabéticos de corto tiempo de evolución²⁴.

Al final de la contracción, cuando el calcio citosólico debe ser aclarado para disminuir la concentración libre, se presentan defectos en el transporte de calcio en vesículas aisladas del retículo sarcoplásmico (en ratas) y esto se considera que influye en la disminución de la velocidad de relajación del "corazón diabético". Un defecto en la fosforilación de la proteína transportadora de calcio en el retículo sarcoplásmico debido a una respuesta intracelular disminuida al AMPc podría ser la explicación²⁵. Se han descrito cambios en la composición de fosfolípidos de estas membranas con alteración de su patrón normal, así como cambios en la composición de fosfolípidos y del contenido de ácido siálico de la membrana celular²¹.

Resumiendo, en el "corazón diabético" los estudios experimentales señalan las siguientes alteraciones celulares: alteración del acoplamiento receptor β -adenilciclase, alteración de la entrada de calcio estimulada por receptor β , alteración de la entrada de calcio por la vía de los canales de calcio, cambios en la composición del sarcolema, defectos en la reentrada de calcio al retículo sarcoplásmico, cambios en el patrón de isoenzimas de la miosina²¹, disminución de la corriente de potasio²⁶, compromiso de la captación miocárdica de lactato y aminoácidos²⁵, disminución de la utilización de glucosa para la producción de energía²⁷, aumento del uso de los cuerpos cetónicos para la producción de energía²⁷, alteración del metabolismo de los ácidos grasos²⁵ y anormalidad estructural del colágeno.²⁸

Estos hallazgos, ya sea de forma separada o en combinación, pueden explicar el patrón de anormal contracción y relajación del "corazón diabético".

El tratamiento con insulina normaliza estas alteraciones²⁴, lo que indica que el control metabólico estricto es beneficioso también para el "corazón diabético".

IV.1.8. Resultados de estudios no invasivos de la función cardiaca en diabéticos

IV.1.8.1. Electrocardiografía

Algunos estudios han evidenciado cambios no específicos en el electrocardiograma realizado en reposo a pacientes diabéticos comparados con sujetos controles, pero sin excluir la enfermedad arterial coronaria con otros procedimientos.

Estos cambios son los siguientes²⁹: aumento en la duración de la onda P, cambios en el eje QRS, inversión de la onda T y prolongación de la duración del intervalo QT. Karlefors³⁰ encontró que los electrocardiogramas en reposo eran normales, pero que el 40% de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 presentaban anomalías de la onda T y del segmento ST después del ejercicio, especialmente en aquellos con retinopatía. Cuando los mismos pacientes fueron estudiados 9 años más tarde, la prevalencia de las alteraciones del intervalo ST fue mayor³¹

IV.1.8.2. Intervalos de tiempo sistólico

Es un método simple para medir la función ventricular que utiliza simultáneamente electrocardiografía, fonocardiografía y trazado externo del pulso arterial carotídeo. Estudios realizados en diabéticos tipo 1 y tipo 2 utilizando esta prueba no invasiva hallan las siguientes alteraciones^{32,33}: acortamiento del tiempo de eyección del ventrículo izquierdo (LVET), prolongación del período preeyección (PPE) y aumento del ratio PEP/LVET.

Estas alteraciones pudieran ser explicadas por: a) aumento ligero en la presión sanguínea; b) enfermedad cardíaca coronaria asintomática, y c) enfermedad cardíaca no coronaria.

Esta técnica a veces se ha combinado con la medición de los intervalos de tiempo sistólico para estudiar la función ventricular y permite determinar parámetros morfológicos y funcionales cardíacos, así como alteraciones segmentarias de la motilidad de la pared miocárdica.

Las alteraciones encontradas por los investigadores que han utilizado este procedimiento en el "corazón diabético" son:

IV.1.8.2.1. Alteraciones de parámetros morfológicos

Se ha evidenciado un mayor grosor de la pared ventricular posterior y del septum interventricular en pacientes diabéticos tipo 1 y tipo 2,³⁴ y en algunos casos estos cambios se han asociado a hipertensión arterial.³⁵ Algunos investigadores señalan a estas alteraciones como manifestaciones iniciales que indican enfermedad muscular cardíaca diabética, junto a las alteraciones de la función diastólica.³⁶

Algunos estudios han encontrado dimensiones y volúmenes ventriculares normales.³⁷ Otros han evidenciado una discreta dilatación ventricular izquierda³⁸ y algunos han comunicado una reducción en los volúmenes y dimensiones del ventrículo izquierdo sobre todo en pacientes con complicaciones diabéticas.³⁹

Se ha encontrado una correlación significativa entre el aumento de la presión sanguínea sistólica y las concentraciones elevadas de insulina séricas obtenidas después de un estímulo con glucosa y la masa ventricular izquierda en pacientes con diabetes mellitus no insulino dependiente recientemente diagnosticada.⁴⁰

Estudios ecocardiográficos realizados en niños de madres diabéticas que, como es conocido, son hiperinsulinémicos en el útero, han evidenciado una hipertrofia ventricular izquierda que revierte dentro de los primeros 6 meses de vida.⁴¹ Esto indica que las altas concentraciones de insulina podrían contribuir al desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda.

IV.1.8.2.2. Alteraciones de la función sistólica

Las medidas ecocardiográficas de la función ventricular sistólica (acortamiento fraccionario, velocidad de acortamiento circunferencial y fracción de eyección) han resultado normales en muchos estudios tanto en diabéticos tipo 1 como en diabéticos tipo 2 asintomáticos⁴². Por otra parte, se ha demostrado una disminución de la función sistólica en diabéticos con complicaciones avanzadas⁴³. Otros autores han encontrado aumento de la función ventricular sistólica en diabéticos tipo 1 con evidencia de enfermedad microvascular⁴⁴, lo que también se halló en un grupo de pacientes diabéticos tipo 1 con mal control metabólico en los que se normalizó la función sistólica al mejorar este control⁴⁵. El mecanismo subyacente para explicar la hipercontractilidad miocárdica ventricular no está claro, pero puede ser una

respuesta al aumento del tono simpático que se asocia con hiperglucemia⁴⁶. Así, la coexistencia de complicaciones y pobre control metabólico puede tener efectos opuestos en los resultados de las mediciones ecocardiográficas de la función sistólica.

IV.1.8.2.3. Alteraciones de la función diastólica

Las anomalías del llenado diastólico constituyen un signo temprano de disfunción ventricular izquierda y pueden preceder a las anomalías de la función sistólica.^{23,43} A menudo aparecen síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva en sujetos con función ventricular sistólica normal, que pueden ser explicadas por anomalías del llenado diastólico ventricular.⁴⁵

El llenado diastólico ventricular izquierdo ha sido extensamente estudiado en sujetos diabéticos asintomáticos usando métodos no invasivos: ecocardiograma en modo M, ventriculografía con radionúclidos y ecocardiograma-Doppler.

En estudios que utilizan ecocardiograma en modo M⁴⁷⁻⁴⁹, se han encontrado las siguientes alteraciones de la función diastólica: prolongación del tiempo de relajación isovolumétrica y prolongación del período de llenado rápido.

El estudio de las características de la velocidad del flujo sanguíneo de la mitral en la diástole, demostrado gráficamente en el ecocardiograma-Doppler pulsado, ha permitido a los cardiólogos, en los últimos años, definir la función diastólica del ventrículo izquierdo, que es la que se altera más tempranamente, en caso de fallo ventricular.

El llenado diastólico del ventrículo izquierdo es un fenómeno complejo, que no es un resultado directo de las propiedades activas y pasivas del ventrículo izquierdo (relajación y compliance), sino que está significativamente influenciado por los siguientes factores: frecuencia cardíaca, precarga, poscarga y nivel de presión de la aurícula izquierda⁵⁰.

En los estudios que utilizan ecocardiograma con Doppler^{36-38,43,46,51}, se pueden observar de forma general las alteraciones siguientes en pacientes diabéticos: a) alteraciones que indican relajación anormal: si existe una distensibilidad ventricular normal, la relajación tardía se manifiesta por una disminución del llenado temprano

(pico E) con aumento compensatorio del llenado diastólico durante la sístole auricular (pico A); tiempo de relajación isovolumétrica del ventrículo izquierdo prolongado, y tiempo de desaceleración prolongado; b) alteraciones que indican compliance anormal: la mayor rigidez del ventrículo izquierdo puede disminuir la velocidad y la proporción de llenado diastólico por la sístole auricular (pico A y área A), y c) patrón mixto o de seudonormalización: detección de alteraciones que indican tanto relajación anormal como compliance anormal.

Estudios recientes confirman la frecuencia de anomalías diastólicas en pacientes diabéticos tipo 1^{52,53} y en pacientes con función sistólica normal. Nosotros encontramos disfunción ventricular diastólica en el 26,5% de los 49 diabéticos tipo 1 estudiados mediante ecocardiograma que tenían función sistólica normal⁵⁴. Esto indica que examinando la función diastólica pueden ser identificadas de forma temprana anomalías de la función ventricular.

IV.1.8.2.4. Ventriculografía con radionúclidos

Este estudio permite obtener la imagen de las cavidades cardíacas con radisótopos y, además, estudiar las funciones sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo. La fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), determinada mediante este proceder, es una medida de la contractilidad miocárdica que se correlaciona estrechamente con las estimaciones invasivas de la función cardíaca y da una estimación más exacta de la función global del ventrículo izquierdo que las mediciones ecocardiográficas, y puede medirse en reposo o en respuesta al estrés (ejercicio dinámico)⁵⁵.

Se ha encontrado un aumento de la FEVI en reposo durante períodos de hiperglucemia y se ha tratado de explicar este aumento de contractilidad observado por el aumento de la actividad simpática relacionado con la hiperglucemia.²² Otros autores lo han explicado por la presencia de una hiperperfusión tisular observada en diabéticos con complicaciones microvasculares tempranas.⁴⁴

Se ha encontrado una reducción de la FEVI en reposo, en diabéticos con neuropatía autonómica cardíaca comparados con pacientes sin neuropatía autonómica.⁵⁶

La ventriculografía con radionúclidos durante el ejercicio dinámico es un test de alta sensibilidad para la detección de alteraciones de la función del ventrículo izquierdo. Una respuesta con fracción de eyección reducida al ejercicio dinámico se ha demostrado en muchos estudios tanto en diabéticos tipo 1 como en diabéticos tipo 2^{19,56,57}.

En algunos pacientes con estas alteraciones, se han realizado pruebas invasivas (arteriografía coronaria y biopsia endomiocárdica) sin encontrar anomalías de las arterias coronarias¹⁹, lo que excluye la enfermedad arterial coronaria como causa de la disfunción. Se ha usado la ventriculografía también para medir la función diastólica y se ha observado una disminución del llenado diastólico, tanto en reposo como en respuesta al ejercicio, en diabéticos con neuropatía autonómica al compararlos con otro grupo de diabéticos sin esta complicación⁵⁶.

IV.1.9. Estudios invasivos de la función cardíaca en pacientes diabéticos

IV.1.9.1. Arteriografía coronaria

El estudio de 25 pacientes diabéticos sin síntomas de enfermedad cardíaca antes del trasplante renal por insuficiencia renal crónica, realizando arteriografía coronaria, identificó a diabéticos con función cardíaca anormal no relacionada con enfermedad arterial coronaria⁵⁸, lo que refuerza la hipótesis de que la enfermedad del músculo cardíaco del diabético existe como entidad clínica independiente.

IV.1.9.2. Cateterización cardíaca

Este proceder ha permitido poner en evidencia las siguientes alteraciones en pacientes diabéticos sin enfermedad arterial coronaria⁵⁹: a) evidencias de llenado diastólico anormal con aumento en la presión del ventrículo izquierdo al final de la diástole y disminución del volumen del ventrículo izquierdo al final de la diástole con aumento del radio presión/volumen, que indican aumento de la rigidez de la pared ventricular, y b) función sistólica anormal con hipocinesia difusa del ventrículo izquierdo y disminución de la fracción de eyección.

IV.1.9.3. Estudios histológicos

Los estudios histológicos de los corazones de los pacientes diabéticos fallecidos han demostrado las siguientes alteraciones^{13,14,59,60}: a) lesiones proliferativas del endotelio en arterias pequeñas y arteriolas de pacientes diabéticos hipertensos con filamentos PAS positivos entre las células endoteliales (lesiones similares a las de la glomerulosclerosis); b) depósitos PAS positivos dentro de arterias intramurales pequeñas y arteriolas en pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2 sin hipertensión arterial; c) hipertrofia miocárdica, fibrosis intersticial y proliferación subendotelial en arterias intramurales de pacientes que murieron por fallo cardíaco con arterias coronarias normales; d) proliferación endotelial de vasos pequeños en pacientes diabéticos no hipertensos; e) aneurismas saculares localizados en las arteriolas y los capilares similares a los observados en la retina. Estas lesiones están dentro de áreas de fibrosis intersticial, y f) engrosamiento de la membrana basal capilar.

IV.1.9.4. Estudios por biopsias

En distintos estudios que comprenden la realización de biopsias endomiocárdicas a pacientes diabéticos durante la cirugía cardíaca, se han encontrado las siguientes alteraciones^{19,61,62}: fibrosis focal, proliferación de la íntima de las arterias pequeñas, acumulación de colágeno en el intersticio, hipertrofia miocárdica (aumento del diámetro de los miocitos) y engrosamiento de la membrana basal capilar de carácter segmentario.

En un estudio realizado en pacientes diabéticos tipo 1 entre 30 y 50 años, normotensos y con función renal y arteriografía normales, se evidenciaron alteraciones de la función cardíaca usando ventriculografía, y en las biopsias endomiocárdicas realizadas se encontraron las siguientes alteraciones⁶³: engrosamiento de las paredes arteriolas, fibrosis intersticial y engrosamiento de la membrana basal capilar.

Los resultados de este estudio demuestran la existencia de cambios histológicos en el corazón de los pacientes diabéticos que tienen anomalías funcionales sin enfermedad coronaria ni hipertensión arterial.

IV.1.10. Características de la diabetes mellitus y su relación con la disfunción cardíaca

En casi todas las investigaciones realizadas en los pacientes diabéticos con la finalidad de estudiar la función ventricular izquierda utilizando métodos no invasivos, se ha tratado de correlacionar la presencia de disfunción cardíaca con algunas de las características de la enfermedad, como tiempo de evolución, control metabólico o complicaciones.

La mayor parte de las complicaciones de la diabetes mellitus se presentan asociadas de manera importante al tiempo de evolución de la enfermedad.⁵³ Algunos autores han hallado una correlación entre el tiempo de evolución de la diabetes mellitus y la presencia de alteraciones de la función del ventrículo izquierdo;⁴⁸ en algunos de los estudios esta asociación fue sólo con alteraciones de la función diastólica,^{36,37,54} mientras que en otros no se ha demostrado esta relación.^{46,53}

Se ha demostrado que un mejor control metabólico reduce el riesgo de retinopatía, microalbuminuria y neuropatía.⁶⁴ Algunos autores han encontrado también una asociación entre pobre control metabólico y disfunción ventricular,⁵³ y se ha demostrado incluso reversibilidad de las alteraciones iniciales al obtenerse la normoglucemia.⁶⁵ Otros estudios, sin embargo, no demuestran tal asociación.^{46,52,54} Otra complicación que se ha asociado a disfunción ventricular en el diabético es la neuropatía autonómica cardiovascular.^{23,56}

Después de revisar los resultados de los estudios tanto no invasivos como invasivos del "corazón diabético" realizados por distintos autores, encontramos que los mismos difieren entre ellos en algunos casos, lo que se explica por criterios de selección diferentes de las poblaciones de diabéticos y controles, variaciones en el control metabólico en los pacientes diabéticos, así como por el uso de métodos diferentes para evaluar la función cardíaca.

IV.1.11. Prevención y tratamiento

Estudios experimentales y clínicos han evidenciado que los cambios tanto metabólicos como estructurales tempranos de la enfermedad muscular cardíaca diabética son reversibles con tratamiento insulínico intensivo^{21,24,25,65} o con algunos

agentes que normalizan las alteraciones de los ácidos grasos o del metabolismo del calcio.²⁴

Pocos estudios no invasivos de la función cardíaca se han realizado con vistas a examinar los efectos de un tratamiento sobre los cambios observados. A continuación, presentamos los resultados de algunos de estos estudios:

1. Las alteraciones de los intervalos de tiempo sistólico volvieron a la normalidad después de tratamiento dietético y tratamiento con hipoglucemiantes orales en diabéticos tipo 2⁶⁹, así como también mejoró la función cardíaca en este tipo de diabéticos, bajo tratamiento con insulina, evaluados en este último caso con ecocardiografía y ventriculografía^{65,70}.

En diabéticos tipo 1 de corto tiempo de evolución de la enfermedad con alteraciones del llenado diastólico del ventrículo izquierdo, sometidos a terapia insulínica intensiva, se comprobó reversibilidad de las alteraciones encontradas al lograr el control metabólico óptimo⁶⁵.

2. El tratamiento enérgico de la hipertensión arterial en el paciente diabético y la identificación y control de otros factores de riesgo coronario en dichos pacientes son medidas importantes en la prevención de la enfermedad cardiovascular. Se ha descrito regresión de la hipertrofia ventricular izquierda en pacientes diabéticos tipo 1 con nefropatía incipiente bajo tratamiento antihipertensivo, predominantemente enalapril, administrado durante un año⁷¹. El enalapril es un fármaco que pertenece al grupo de los inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina I en angiotensina II (IECA), que han demostrado su utilidad en la prevención y tratamiento de la disfunción ventricular. Dentro de sus efectos beneficiosos se señalan⁷²: disminución de la presión diastólica del ventrículo izquierdo, disminución de los diámetros del ventrículo derecho, prevención o regresión de la hipertrofia miocárdica, mejora de la función de los miocitos cardíacos y prevención de cambios en la matriz colágena.
3. El papel de los inhibidores de la aldosa reductasa, anticálcicos y otros fármacos en la prevención de la enfermedad muscular cardíaca diabética no está del todo aclarado. En un estudio realizado en animales, se demostró la

utilidad del diltiazem (fármaco anticálcico) para provocar la regresión de alteraciones histológicas presentes en el "corazón diabético"⁷³. Además, se ha utilizado una dosis única aguda de nifedipino y nitroglicerina en pacientes diabéticos tipo 1 sin hipertensión arterial, y se han evidenciado cambios en el patrón de flujo transmitral, lo que ha hecho sugerir la utilidad de estas pruebas farmacológicas para poner en evidencia una función diastólica anormal del ventrículo izquierdo ⁷⁴, y la posibilidad de la utilidad de estos fármacos en el tratamiento de estas alteraciones.

V. MATERIAL Y METODO

V.1. Diseño del estudio.

Estudio descriptivo, transversal y de comparativo. Con manejo de casos. En una población de 160 paciente pertenecientes al Servicio de Hemodiálisis del Hospital Salvador B. Gautier.

V.2. Muestra

Se eligieron para el estudio 90 pacientes portadores de ERC que estaban en programa de hemodiálisis en el Servicio de Hemodiálisis del Hospital Salvador B. Gautier; entre enero y diciembre de 2014.

V.2.1. Tipo de muestreo.

Consistió en una muestra no probabilística tipo intencional, dividido en 2 grupos (diabéticos y no diabéticos) con asignación 1:1.

V.3. Criterios de inclusión

Pacientes de ambos sexos, con edades comprendidas entre los 21 y 70 años. Estar en terapia hemodialítica entre uno (1) y doce (12) meses y firma del término de consentimiento.

V.4. Criterios de exclusión

Malignidades, infección activa, ritmo cardíaco no sinusal, antecedentes de infarto de miocardio y ecocardiograma técnicamente insatisfactorio.

V.5. Evaluación ecocardiográfica

Se realizó estudio ecocardiográfico bidimensional, en modo M y Doppler, con un equipo Sonascope y transductor multifrecuencial. Todas las mediciones ecocardiográficas se obtuvieron de acuerdo con las recomendaciones de la Sociedad Americana de Ecocardiografía.

Se llevaron a cabo mediciones del diámetro diastólico final del ventrículo izquierdo (DDFVI), del diámetro sistólico final del ventrículo izquierdo (DSFVI), del grosor

septal interventricular en diástole (GSD) y de la pared posterior del ventrículo izquierdo (GPP). El grosor parietal relativo (GPR) será calculado por la fórmula clásica: $GPR = 2 (GPP) / DDFVI$.

De acuerdo con el criterio de Koren, la hipertrofia ventricular izquierda fue clasificada como concéntrica cuando el GPR fue $>0,45$ y excéntrica cuando resultó $<0,45$.

Para la determinación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), se utilizó tanto ecocardiografía en modo M como bidimensional. En vista paraesternal en eje largo se emplearon el método de Teicholtz, y en vistas apical de dos y cuatro cámaras, el método de Simpson modificado. Con los resultados obtenidos se estableió un promedio. La disfunción sistólica fue definida como la existencia de una FEVI promedio $<55\%$.

V.6. Análisis estadístico

Se llevó a cabo con estadística descriptiva a través de distribuciones de frecuencias. Los resultados son presentados como valores absolutos y de proporción según sea el caso, en gráficos de barras.

Para la comparación entre los grupos se usó pruebas de hipótesis chi cuadrado con un nivel de significación de 5 % ($p < 0,05$) y en caso de encontrar diferencias se recurrió en algunos casos a prueba binomial y en otros a la prueba de residuos tipificados corregidos para detectar con precisión tales diferencias.

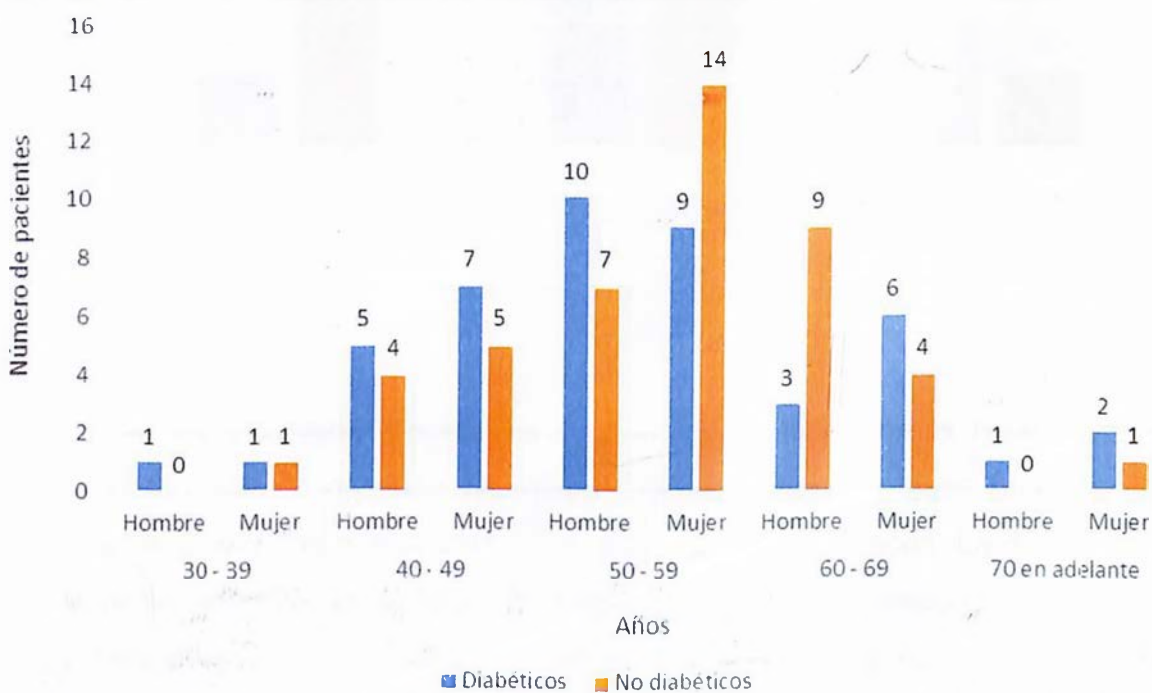
El análisis se realizó con ayuda del programa Microsoft Office Excel 2007.

VI. RESULTADOS

En la siguiente sección se presentan los resultados que permiten dar repuesta a los objetivos planteados en el estudio.

La muestra estuvo conformada por 90 pacientes, 45 para cada grupo con condición de asignación 1:1, inicialmente, cada grupo fue distribuido por género y edad como se muestra en la Figura 1.

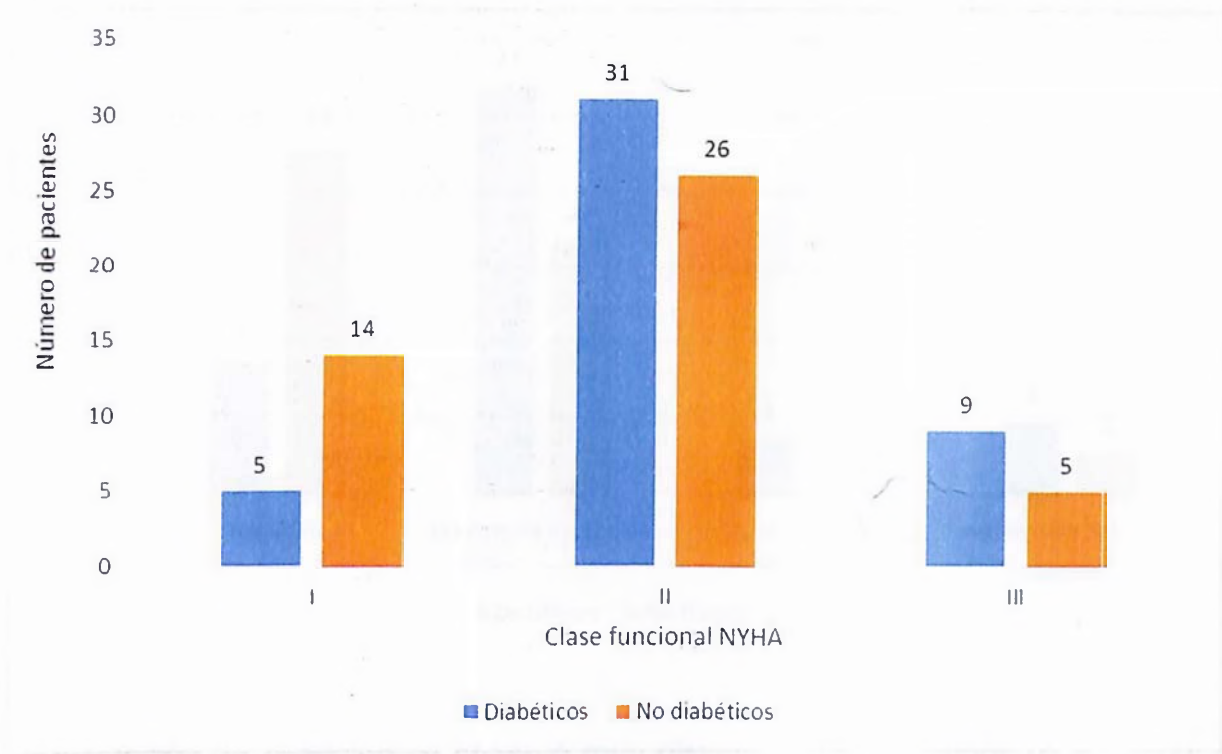
Figura 1. Distribución de los pacientes según género y edad.



En ambos grupos la distribución por sexo fue idéntica con 25 (55,6 %) mujeres y 20 (44,4 %) hombres, sin que esto signifique prevalencia de un sexo sobre el otro ($p = 0,276$). La distribución por grupo etario fue (estadísticamente) idéntica entre los diabéticos y no diabéticos ($p = 0,629$) con predominio de pacientes entre 50 años y 59 años (44,4 %), seguido por los grupos de 60 a 69 años con 22 (24,44%) pacientes y los de 40 a 49 años con 21 (23,33%) cuyos porcentajes fueron similares. (Figura 1).

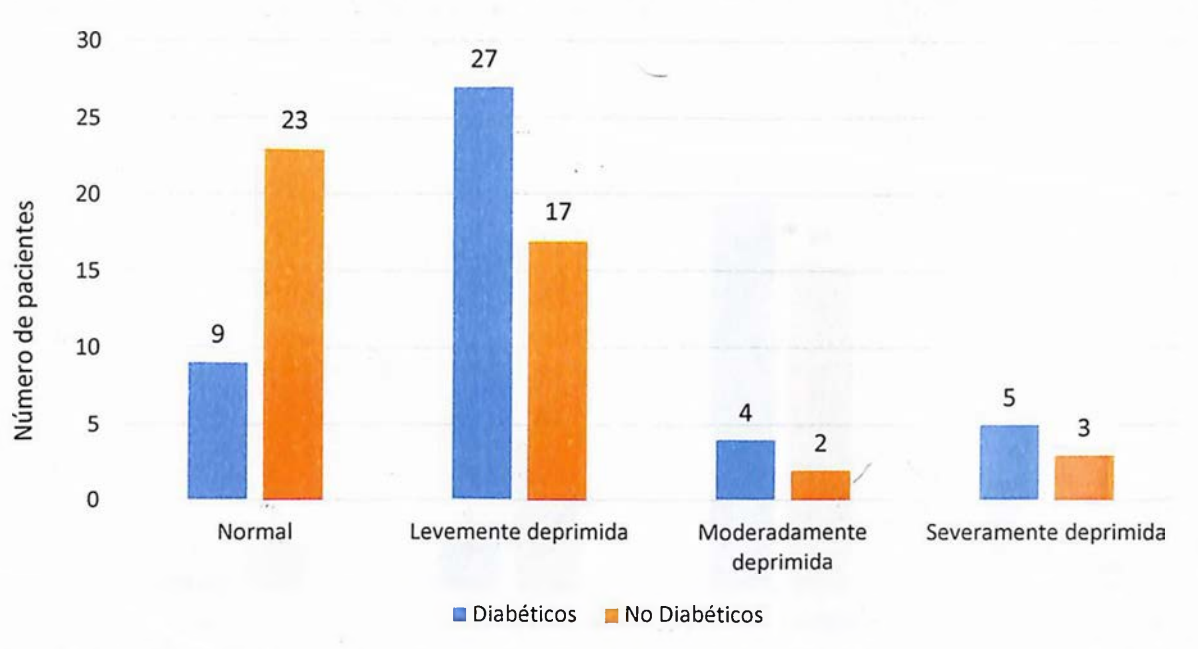
En resumen, los grupos fueron homogéneos para los característicos edad y género.

Figura 2. Distribución de los pacientes según clase funcional (NYHA)



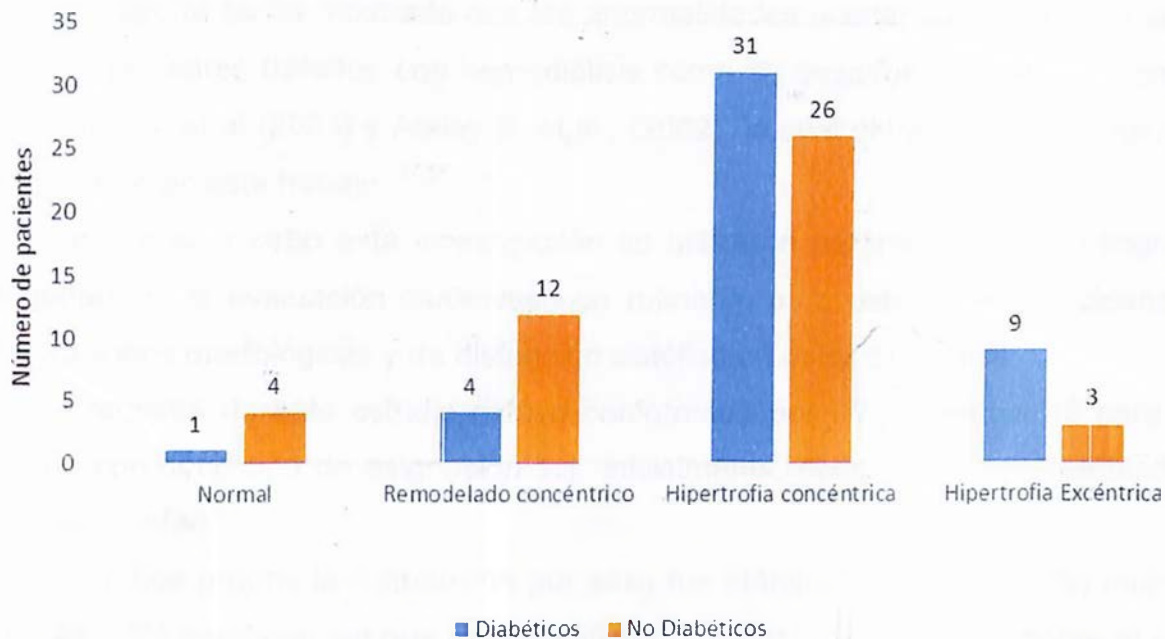
Al evaluar los pacientes de ambos grupos de acuerdo con la *New York Heart Association* (NYHA), la mayoría de ellos se encontraban en clase funcional II, 31 (68,9 %) en el grupo diabéticos y 26 (57,8 %) en los no diabéticos. La diferencia más significativa se encontró en la clase funcional I, a la cual corresponden solo 5 (11,1 %) pacientes diabéticos y 14 (31,1 %) del grupo no diabético ($p = 0,054$). No hubo pacientes en clase funcional IV (Figura 2).

Figura 3. Función sistólica del ventrículo izquierdo según fracción de eyección.



La fracción de eyección se observó muy distinta entre los grupos ($p = 0.003$); en los pacientes del grupo diabético, la mayoría representada por 27 (60,0 %) pacientes, tuvieron una fracción levemente deprimida, 9 (20,0 %) tenían fracción conservada; para el grupo de pacientes no diabéticos, el mayor porcentaje corresponde a fracción de eyección conservada con 23 (57,5 %) pacientes y en segundo lugar a fracción levemente deprimida con 17 (42,5 %) pacientes. (Ver Figura 3).

Figura 4. Geometría ventricular según espesor parietal relativo.



Utilizando la relación entre el grosor parietal relativo y el índice de masa del ventrículo izquierdo, se pudo conocer que en el grupo de los pacientes diabéticos los porcentajes más representativos los conforman 31 (68,9%) pacientes que tuvieron hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo y 9 (20,0%) pacientes con hipertrofia excéntrica. El comportamiento en los pacientes no diabéticos fue el de 26 (57,8%) pacientes con hipertrofia concéntrica, y 12 (26,7%) pacientes con remodelado concéntrico. Es de notar para este caso que el grupos mayoritarios o con mayor porcentaje de ambos grupos coincide pero el segundo grupo en términos de porcentaje es distintos y, de acuerdo con la prueba estadística utilizada, la diferencia intergrupala más significativa es en los pacientes con remodelado concéntrico ($p = 0,026$) (Ver Figura 4).

VII. DISCUSION

Diversos estudios exponen las alteraciones cardiovasculares en los pacientes con ERC de diversas causas tratados con hemodiálisis, entre ellas la diabetes mellitus. En la mayoría se ha mostrado que las anomalías ecocardiográficas son la regla en los pacientes tratados con hemodiálisis como se describe en estudios como los Sarnak MJ, et al (2003) y Atalay S, et,al., (2002), lo cual coincide con los resultados expuestos en este trabajo.^{37,38}

Para llevar a cabo esta investigación se utilizaron parámetros ecocardiográficos vigentes en la evaluación cardiovascular rutinaria, para establecer la incidencia de alteraciones morfológicas y de disfunción sistólica en estos pacientes.

La muestra de este estudio estuvo conformada por 90 pacientes, 45 para cada grupo con condición de asignación 1:1, inicialmente, cada grupo fue distribuido por género y edad.

En ambos grupos la distribución por sexo fue idéntica con 25 (55,6 %) mujeres y 20 (44,4 %) hombres, sin que esto signifique prevalencia de un sexo sobre el otro ($p = 0,276$).

La distribución por grupo etario fue (estadísticamente) idéntica entre los diabéticos y no diabéticos ($p = 0,629$) con predominio de pacientes entre 50 años y 59 años (44,4 %), seguido por los grupos de 60 a 69 años con 22 (24,44%) pacientes y los de 40 a 49 años con 21 (23,33%) cuyos porcentajes fueron similares. Evidenciándose semejanza con los datos reportados en otros centros, en el estudio Huezos-M, et al., (1998) en el que el rango de edad más frecuente fue de 50-59 años con un promedio de 43 ± 27 años³⁹

Según los registros americanos, más del 50% de los pacientes desarrollan insuficiencia cardíaca en el seguimiento de su enfermedad renal crónica que amerita hemodiálisis. El 8% de los pacientes sufren un episodio de algún tipo insuficiencia cardíaca según la clase funcional de la (NYHA) en un año de seguimiento esto lo describe Portolés J, et Al en el, 2005⁴⁰, lo cual coincide con esta investigación en la cual se evaluó la clase funcional según (NYHA), en los cuales se evidenció que en el grupo de pacientes diabéticos presentaron clase funcional II representando por 31(68,9%), y 26 (57,8 %) en los no diabéticos, aunque la diferencia más significativa

se encontró en la clase funcional I, a la cual corresponden solo 5 (11,1 %) pacientes diabéticos y 14 (31,1 %) del grupo no diabético ($p = 0,054$) ninguno estaba en clase IV, además coincide con el estudio Schiffrin E, *et al.*, 2007⁴¹ el cual describe la disfunción ventricular izquierda en pacientes diabéticos con enfermedad renal crónica en terapia hemodiálisis donde se evidencio 6(10 %)pacientes se encontraban en clase funcional I (NYHA), 42 (70 %) en clase funcional II y 12 (20 %) en clase funcional III; ninguno estaba en clase IV.

Timio M, *et al.* ,(2004) ⁴² observaron un descenso progresivo en la FEVI con el paso del tiempo, en un grupo de pacientes con enfermedad renal crónica que habían recibido tratamiento con hemodiálisis, tal comportamiento coincide también los resultados de este estudio donde se evidencio la fracción de eyección en los pacientes del grupo diabético, la mayoría representada por 27 (60,0 %) pacientes, tuvieron una fracción levemente deprimida, 9 (20,0 %) tenían fracción conservada; para el grupo de pacientes no diabéticos, el mayor porcentaje corresponde a fracción de eyección conservada con 23 (57,5 %) pacientes y en segundo lugar a fracción levemente deprimida con 17 (42,5 %) pacientes ($p = 0.003$). Se comparan estos resultados con el estudio realizado por M. Salgueira, *et al*, 2005, en donde se ha comprobado que los pacientes en hemodiálisis presentan una elevada incidencia de función sistólica expresada en fracción de eyección de leve a moderadamente deprimida.⁴³

Utilizando la relación entre el grosor parietal relativo y el índice de masa del ventrículo izquierdo, se pudo conocer que en el grupo de los pacientes diabéticos los porcentajes más representativos los conforman 31 (68,9%) pacientes que tuvieron hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo y 9 (20,0%) pacientes con hipertrofia excéntrica. El comportamiento en los pacientes no diabéticos fue el de 26 (57,8%) pacientes con hipertrofia concéntrica, y 12 (26,7%) pacientes con remodelado concéntrico. Es de notar para este caso que el grupos mayoritarios o con mayor porcentaje de ambos grupos coincide pero el segundo grupo en términos de porcentaje es distintos y, de acuerdo con la prueba estadística utilizada, la diferencia intergrupal más significativa es en los pacientes con remodelado concéntrico ($p = 0,026$).

Por otro lado, la frecuencia de los patrones de hipertrofia ventricular izquierda fue distinta a la señalada en otros informes en los cuales el patrón excéntrico ha sido el más común. Específicamente respecto al trabajo de Gagliardi G, et al., (2004) tal discrepancia pudiera guardar relación con el reducido número de pacientes en con adecuado control de la HTA y de la DM⁴⁴. En cuanto al de Amann K, et al., (1996) así como el de Canziani M, et al., (1995) con el tiempo en hemodiálisis que tenía la mayoría de los pacientes al momento de ser incluidos en las investigaciones, mayor de 60 meses, a diferencia del tiempo que tenían nuestros pacientes: la mayoría menos de 36 meses.^{45,46}

Además si comparamos con el estudio de la *Dra. Alyson P, et al, 2000* en cuanto a las alteraciones ecocardiográficas encontradas el mayor determinante de Hipertrofia Ventricular Izquierda fue el índice de masa ventricular izquierda , obteniéndose en el 93% de los pacientes y sólo 7% normal, en pacientes con nefropatía diabética y otras causas respectivamente de enfermedad renal.⁴⁷

VIII. CONCLUSIONES

1. La población estudiada tanto en DM y no DM con ERC en tratamiento sustitutivo renal modalidad hemodiálisis su distribución por edad y sexo fue idéntica, predominó el sexo femenino y las edades entre 50 y 59 años.
2. Se evidenció en cuanto a la clase funcional según (NYHA), que ambos grupos de encontraban en clase funcional II.
3. En cuanto a la función sistólica del ventrículo izquierdo a través de la fracción de eyección se evidenció que el grupo de pacientes diabéticos tuvieron fracción de eyección levemente deprimida con P significativa en comparación del grupo no diabético con fracción de eyección conservada.
4. Se evidenció además que la geometría ventricular izquierda a través del cálculo del grosor parietal relativo, índice de masa ventricular izquierda en ambos grupos predominó hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo.

IX. RECOMENDACIONES

1. Principalmente se deben realizar estrategias por equipo multidisciplinario para el manejo de pacientes diabéticos e hipertensos que cursen con ERC en estadios iniciales.
2. Conociendo que la principal causa de muerte de pacientes en hemodiálisis es de origen cardiovascular, sería interesante establecer protocolos de abordaje en cuanto al síndrome cardiorenal tipo 4, para optimizar el manejo de estos pacientes.
3. Para evitar HVI en pacientes hemodiálisis, se debe tener un manejo óptimo de la presión arterial y manejo de los líquidos, evitar sobrecarga de volumen.
4. Se deben mantener controlados en los pacientes en hemodiálisis los parámetros como la anemia, hiperparatiroidismo secundario, y niveles de uremia.
5. En vista de ser las clasificaciones vasculares marcador de mortalidad en la población en hemodiálisis, se deben monitorizar y mantener controlados niveles de producto Calcio y fósforo, realizar ultrasonografía carótida. Para disminuir o frenar la progresión de la misma se deben controlar hiperfosfatemia, producto calcio y fósforo. Tratamiento con análogos de vitamina D y sales calcicas.
6. Registro de los datos de evaluación ecocardiografía de pacientes en hemodiálisis debería ser anual en aquellos pacientes asintomáticos, y aquellos pacientes diabéticos y sintomáticos se sugiere la realizar de ecografía-dobutamina, indicados también en aquellos pacientes en plan de trasplante renal.
7. Arteriopatía periférica es principal causa de amputación de extremidades y sugiere riesgo de mortalidad en pacientes en hemodiálisis, el índice tobillo brazo es útil, además de la realización ecografía doppler.
8. Realizar otros trabajos de investigación para ampliar conocimientos sobre el avance de esta patología.

9. Concientizar al gremio médico y personal de salud, en cuanto a la prevención primaria diabetes mellitus tipo2 y su control metabólico al igual que la hipertensión arterial.

X. BIBLIOGRAFÍA

- 1 Coresh, J., Selvin, E., Stevens, LA., Manzi, J., Kusek, JW., Eggers, P., et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 2007;298:2038-47.
- 2 Lorenzo V, Perestelo L, Barroso M, Torres A, Nazco J. Economic evaluation of haemodialysis. Analysis of cost components based on patientspecific data. *Nefrologia* 2010;30(4):403-412.
- 3 Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2005;67:2089-100.
- 4 Levey AS, Stevens LA, Coresh J. Conceptual model of CKD: applications and implications. *Am J Kidney Dis* 2009;53(3 Suppl 3):S4-16.
- 5 Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2005;67:2089-100.
- 6 Gracia-Garcia S, Montanes-Bermudez R, Morales-Garcia LJ et al. Current use of equations for estimating glomerular filtration rate in Spanish laboratories. *Nefrologia* 2012;32(4):508-516.
- 7 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int (Suppl)* 2013;3(1):1-308.
- 8 Lou LM, Turón JM, Gutiérrez C, Boned B. Repercusión del documento de consenso SEN-SEMFYC sobre enfermedad renal crónica en la organización de nuestros servicios de nefrología. *Nefrologia* 2008;28:350
- 9 Suzen C , Buyukbigol E . Recent studies of aldose reductase enzyme inhibition for diabetic complications. *Curr Med C hem.* 2003;10:1329-1352.
- 10 Huebschmann AG , R egensteiner JG, V lassara H, R eusch JE. Diabetes and advanced glycoxidation end products. *Diabetes C are* 2006;29:1420-1432.
- 11 Griffin KA, Bidani A K. Progression of renal disease: renoprotective specificity of rennin-angiotensin system blockade. *Clin J A m S oc N ephrol* 2006;1:1054-

1065.

- 12 Rodrigues Díez R, Rodrigues-Díez R, Lavoz C, Rayego-Mateos S, Civantos E. Statins inhibit angiotensin II/Smad pathway and related vascular fibrosis, by a TGF- β -independent process. *PLoS One* 2010;5(11):e14145.
- 13 Shah DS, Polkinghorne KR, Pellicano R, Kerr PG. Are traditional risk factors valid for assessing cardiovascular risk in end-stage renal failure patients? *Nephrology* 2008;13:667-71.
- 14 The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1992; 325: 293-302.
- 15 Amann K, Wanner C, Ritz E. Cross-talk between the kidney and cardiovascular system. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2112-2119.
- 16 Bongartz LG, Cramer MJ, Doevandans PA, Joles JA, Braam B. The severe cardiorenal syndrome: «Guyton revisited». *European Heart Journal* 2005; 26: 11-17.
- 17 Ronco C, House AA, Haapio M. Cardiorenal syndrome: refining the definition of a complex symbiosis gone wrong. *Intensive Care Med.* 2008; 34: 957-62.
- 18 Guyton AC. The surprising kidney-fluid mechanism for pressure control its infinite gain. *Hypertension* 1990; 16:725-730.
- 19 Xu G, Ahn J, Chang S, Eguchi M, Ogier A, Han S, et al. Lipocalin-2 induces cardiomyocyte apoptosis by increasing intracellular iron accumulation. *J Biol Chem* 2012; 287: 4808–4817.
- 20 Ronco C, McCullough P, Anker SD, Anand I, Aspromonte N. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative. *Eur Heart J* 2010; 31: 703–771.
- 21 Wang LW, Fahim MA, Hayen A, Mitchell RL, Baines L, et al. Cardiac testing for coronary artery disease in potential kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 7: 1–104.
- 22 McCullough PA, Agrawal V, Danielewicz E, Abela GS. Accelerated atherosclerotic calcification and Monckeberg's sclerosis: a continuum of advanced vascular pathology in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc*

- Nephrol 2008; 3: 1585–1598.
- 23 Lekawanvijit S, Adrahtas A, Kelly DJ, Kompa AR, Wang BH, Krum H. Does indoxyl sulfate, a uremic toxin, have direct effects on cardiac fibroblasts and myocytes? *Eur Heart J* 2010; 31: 1771–1779.
 - 24 Parfey PS, Harnett JD, Foley RN. Heart failure and ischemic heart disease in chronic uremia. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1995; 4: 105–110.
 - 25 Herzog CA, Asinger RW, Berger AK, Charytan DM, Díez J, Hart RG, et al. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2011; 80: 572–586.
 - 26 Hamby WS, Zoneraich S, Sherman L. Diabetic cardiomyopathy. *JAMA* 1974; 229: 1749-54.
 - 27 Lekawanvijit S, Adrahtas A, Kelly DJ, Kompa AR, Wang BH, Krum H. Does indoxyl sulfate, a uremic toxin, have direct effects on cardiac fibroblasts and myocytes? *Eur Heart J* 2010; 31: 1771–1779.
 - 28 Windgard DL, Barret-Connor EL. Heart disease and diabetes. En: Harris M, Editor. *Diabetes in America*(2^a ed.). Bethesda: National Institutes of Health, 1995; 429-56.
 - 29 Factor SM, Borczuk A, Charron MJ, Fein FS, van Hoeven KH, Sonnenblick EH. Myocardial alterations in diabetes and hypertension. *Diabetes Res Clin Pract* 1996; 31 suppl: S133-42.
 - 30 Zarich SW, Nesto RW. Diabetic cardiomyopathy. *Am Heart J* 1989; 118: 1000-12.
 - 31 Rodrigues B, McNeill JH. The diabetic heart: metabolic causes for the development of a cardiomyopathy. *Cardiovasc Res* 1992; 26: 913-22.
 - 32 Rojo-Ortega JM, Martínez Esteban M, Fueyo A. Hipertensión arterial sistémica con y sin hipertrofia ventricular izquierda. Estudio experimental morfodinámico. *CVR & R* 1985; 6: 1-21.
 - 33 Zoneraich S. Small vessel disease, coronary artery vasodilator reserve, and diabetic cardiomyopathy. *Chest* 1988; 94: 5-7.
 - 34 Stevens MJ, Raffel DM, Allman KC, Dayanikli F, Ficaro E, Sandford T et al.

- Cardiac sympathetic dysinnervation in diabetes. Implications for enhanced cardiovascular risk. *Circulation* 1998; 98: 961-68.
- 35 Alpert M, Van Stone J, Twardowski Z, Ruder M, Whiting R, Kelly D. Comparative cardiac effects of hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clin Cardiol* 1986;9(2):52-60.
 - 36 Van Heerebeek L, Boberly A, Niessen H, Bronzwaer J, van der Velden J, Stienen G, et al. Myocardial structure and function differ in systolic and diastolic heart failure. *Circulation* 2006;113:1966-1973.
 - 37 Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2003; 108: 2154-69.
 - 38 Atalay S, Ekim M, Tutar H, Kocak G, Bakkaloglu S, Tumer S. Systolic and diastolic function in children with chronic renal failure. *Pediatr Int* 2002; 44(1):18-23.
 - 39 Huezco Cortez M, Mena Carteguera E. Peritonitis en diálisis peritoneal. *Rev. Med. Post -UNAH* 1998; 4 :88-89.
 - 40 Portolés J, López-Gómez JM, Aljama P, Tato AM: Riesgo cardiovascular en hemodiálisis en España: prevalencia, pautas de actuación y objetivos (estudio MAR). *Nefrología* 25 (3): 297- 306, 2005.
 - 41 Schiffrin E, Lipman M, Mann J. Chronic kidney disease. Effects on the cardiovascular system. *Circulation* 2007;116:85-97.
 - 42 Timio M, Martini F, Venanzi S, Ronconi M, Lippi G, Pippi C. Left ventricular function in patients under peritoneal dialysis treatment. *G Ital Cardiol* 1984; 14(8):570-576.
 - 43 M. Salgueira, J. A. Milán, R. Moreno Alba*, J. Amor, N. Aresté, E. Jiménez y A. Palma. Insuficiencia cardíaca y disfunción diastólica en pacientes en hemodiálisis: factores asociados. *NEFROLOGÍA*. Volumen 25. Número 6. 2005.
 - 44 Gagliardi G, Rossi S, Manes M, Gerace G, Martine V, Caruso F. Impact of left

ventricular patterns and diastolic dysfunction on hemodialysis patients. *G Ital Nefrol* 2004;21(1): 45-50.

45 Amann K, Mandelbaum A, Schwarz U, Ritz E. Hypertension and left ventricular hypertrophy in the CAPD patient. *Kidney Int Suppl* 1996;56:37-40.

46 Canziani M, Cendrologlo N, Saragoca M, Cassiolato J, Ramos O, Ajzen H. Hemodialysis versus continuous ambulatory peritoneal dialysis: effects on the heart. *Artif Organs* 1995;19(3):241-244.

47 Dra. Alyson P. García Velásquez, Carlos Almendarez Meza, Dr. Elio Mena Carteguera. Alteraciones Ecocardiográficas en Pacientes con Insuficiencia Renal Crónica. *Rev Med Hond* 2000; 68:55-59.

Otras Referencias Bibliográficas:

1. García MJ, McNamara PH. Morbidity and mortality in diabetic in the Framingham population. *Diabetes* 1974; 23: 105-111
2. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the framingham study. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 6-13
3. Grimaldi A, González I, Bosquet F, Komadja M. Les atteintes cardiaques du diabétique. *Presse Med* 1990; 19: 519-524
4. Zarich SW, Nesto RW. Diabetic cardiomyopathy. *Am Heart J* 1989; 118: 1.000-1.012
5. Starling MR. Does a clinically definable diabetic cardiomyopathy exist? *Am J Cardiol* 1990; 15: 1.518-1.520
6. Factor SM, Minase T, Sonnenblick EH. Clinical and morphological features of human hypertensive diabetic cardiomyopathy. *Am Heart J* 1980; 99: 446-458
7. Zola B, Kahn JK, Juni JE, Vinik AI. Abnormal cardiac function in diabetic patients with autonomic neuropathy in the absence of ischemic heart disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 208-214
8. Pauli P, Hurlt L, Marquardt C, Stalman H, Strian F. Heartbeat and arrhythmia perception in diabetic autonomic neuropathy. *Psychol Med* 1991; 21: 413-421
9. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham heart study. *JAMA* 1994; 271: 840-844
10. Root HF. Arteriosclerosis in the legs and heart in diabetes. *NY State J Med* 1928; 28: 1.287-1.290
11. Lundbaek K. Diabetic angiopathy. A specific vascular disease. *Lancet* 1954; 1: 377-379
12. Lundbaek K. Is there a diabetic cardiopathy? En: Schettler G, editor. *Pathogenetische Faktoren des Myokardinfarkts*. Stuttgart: Schattauer, 1969; 63-71
13. Rubler S, Dlugash J, Yuceogly YZ, Kumral T, Branwood AW, Grishman A. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol* 1972; 30: 595-602

14. Hamby RI, Zoneraich S, Sherman L. Diabetic cardiomyopathy. *JAMA* 1974; 229: 1.749-1.754
15. World Health Organization. WHO Expert Committee on Cardiomyopathies. WHO Tech Rep Ser 1984; 697
16. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol* 1974; 34: 29-34
17. Boucher CA, Fallon JT, Johnson RA, Yurchak PM. Cardiomyopathic syndrome caused by coronary artery disease, III: prospective clinicopathological study of its prevalence among patients with clinically unexplained chronic heart failure. *Br Heart J* 1979; 41: 613-620
18. Nesto RW, Phillips RT. Asymptomatic myocardial ischemia in diabetic patients. *Am J Med* 1986; 80: 40-47
19. Fisher BM, Gillen G, Lindop GB.M, Dargie HJ, Frier BM. Cardiac function and coronary arteriography in asymptomatic type I (insulin-dependent) diabetic patients: evidence for a specific diabetic heart disease. *Diabetologia* 1986; 29: 706-712
20. Bourassa MG, Gurne O, Bangdiwala SI, Ghali JK, Young JB, Rousseau M et al. Natural history and patterns of current practice in heart failure. The studies of left ventricular dysfunction (SOLVD) investigators. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 14-19
21. Gotzsche O. Myocardial metabolism and function in diabetes. En: Belfiore F, Molinatti GM, Reaven GM, editores. Tissue specific metabolic alterations in diabetes. *Front diabetes*. Basilea: Karger, 1990; 10: 32-39
22. Uusitupa MI, Mustonen JN, Airaksinen JKE. Diabetic heart muscle disease. *Ann Med* 1990; 22: 377-386
23. Raev DC. Evolution of cardiac changes in young insulin-dependent (type 1) diabetic patients &SHY;one more puzzle of diabetic cardiopathy. *Clin Cardiol* 1993; 16: 784-790
24. Gotzsche O. Myocardial cell dysfunction in diabetes mellitus. A review of clinical and experimental studies. *Diabetes* 1986; 35: 1.158-1.162

25. Avogaro A, Nosadini R. Cardiac metabolism in patients with insulin-dependent diabetes without coronary atherosclerosis. *Cardiología* 1991; 36: 273-285
26. Shimoni Y, Firek L, Severson D, Giles W. Short term diabetes alters K currents in rats ventricular myocytes. *Circ Res* 1994; 74: 620-628
27. Chutmam JC, Forder JR. A ¹³C-NMR study of glucose oxidation in the intact functioning rat heart following diabetes-induced cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol* 1993; 25: 1.203-1.213
28. Hu XD, Peng XJ, Zhang CT. Diabetic myocardopathy. *Chung Hua Nei Ko Tsa Chin* 1994; 33: 18-20
29. Flugelman MY, Kanter Y, Abinader EG, Lewis BS, Barzilai D. Electrocardiographic patterns in diabetics without clinical ischemic heart disease. *Isr J Med Sci* 1983; 19: 252-255
30. Karlefors T. Exercise tests in male diabetics, I: electrocardiographic study. *Acta Med Scand* 1996; 449 (Supl): 3-18
31. Persson G. Exercise tests in male diabetics. A nine years follow-up study with special reference to ECG changes and cardiovascular morbidity. *Acta Med Scand* 1977; 605: 7-23
32. Zoneraich S, Zoneraich O, Rhee JJ. Left ventricular performance in diabetics patients without clinical heart disease. Evaluation by systolic time intervals and echocardiography. *Chest* 1977; 72: 788-791
33. Posner J, Ilya R, Wanderman K, Weitzman S. Systolic time intervals in diabetes. *Diabetologia* 1983; 24: 249-252
34. Schmidt A, Grossmann G, Hauner H, Koenegwi T, Stauch M, Hombach V. Left ventricular function and wall thickness in long-term insulin dependent diabetes mellitus: an echocardiographic study. *J Intern Med* 1991; 229: 527-531
35. Grossman E, Shemesh J, Shamiss A, Thaler M, Carroll J, Rosenthal T. Left ventricular mass in diabetic hypertension. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1.001-1.004
36. Illán F, Valdés M, Tebar J, García A, Pascual H, Soria F et al. The cardiac anatomical and functional changes in a group of young type 1 diabetics without microangiopathy. *Rev Esp Cardiol* 1991; 44: 515-519

37. Illán F, Valdés M, Tebar J, García A, Pascual H, Soria F et al. Anatomical and functional cardiac abnormalities in type I diabetes. *Clin Invest* 1992; 70: 403-410
38. Galderisi M, Anderson KM, Wilson PW, Levy D. Echocardiographic evidence for the existence of a distinct diabetic cardiomyopathy. Framingham Heart Study. *Am J Cardiol* 1991; 68: 85-89
39. Danielson R, Nordrehaug JE, Lien E, Vik Mo H. Subclinical left ventricular abnormalities in young subjects with long term type I diabetes mellitus detected by digitized M-mod echocardiography. *Am J Cardiol* 1987; 60: 143-146
40. Uusitupa M, Sutonen O, Pyorala K. Relationship of blood pressure and ventricular mass to serum insulin levels in newly diagnosed non insulin-dependent (type II) diabetics patients and non diabetic subjects. *Diabetes Res* 1987; 4: 19-25
41. Trowitzsch E, Bigalke U, Gisbertz R, Kallfelz HC. Echocardiographic profile of infants of diabetic mothers. *Eur J Pediatr* 1983; 140: 311-315
42. Atalli JR, Sachs RN, Valensi P, Palsky D, Tellier P, Vulpillat M et al. Asymptomatic diabetic cardiomyopathy: a non invasive study. *Diabetes Res Clin Pract* 1988; 4: 183-190
43. Raev DC. Left ventricular function and specific diabetic complications in other target organs in young insulin dependent diabetics. an echocardiographic study. *Heart Vessels* 1994; 9: 121-128
44. Thuesen L, Christiansen JS, Mogensen CE, Henningsen P. Cardiac hyperfunction in insulindependent diabetic patients developing microvascular complications. *Diabetes* 1988; 37: 851-856
45. Soufer R, Wohlgeleinter D, Vita NA. Intact systolic left ventricular function in clinical congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1985; 55: 1.032-1.036
46. Roul G, Bareiss P, Germain P, Mossard JM, Grumemberger F, Schlienger JL et al. Left ventricular filling in young insulin dependent diabetics. *Ann Cardiol Angiol (Paris)* 1993; 42: 409-415
47. Sanderson JE, Brown DJ, Rivellese A, Kohner E. Diabetic cardiomyopathy? An echocardiographic study of young diabetics. *Br Med J* 1978; 1: 404-407

48. Shapiro LM. Echocardiographic features of impaired ventricular function in diabetes mellitus. *Br Heart J* 1982; 47: 439-444
49. Pozzoli G, Vitolo E, Collini P, DeMaria R, Castelli MR, Colombo F. Assessment of left ventricular function with M-mode echocardiography in a selected group of diabetic patients. *Acta Diabetol Lat* 1984; 21: 71-84
50. Bessen M, Gardin JM. Evaluación de la función diastólica del ventrículo izquierdo. *Clin Cardiol* 1990; 2: 331-349
51. Fioretti P, Brower RW, Muster GT, Senuys PW. Interaction of left ventricular relaxation and filling during early diastole in human subjects. *Am J Cardiol* 1980; 46: 197-203
52. Riggs TW, Transue D. Doppler echocardiographic evaluation of left ventricular diastolic function in adolescents with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1990; 65: 899-902
53. Fraser GE, Luke R, Thompson S, Smith H, Carter S, Sharpe N. Comparison of echocardiographic variables between type I diabetics and normal controls. *Am J Cardiol* 1995; 75: 141-145
54. Licea M, Batista ME, Prohías JA, Seuc A. Factores asociados a disfunción ventricular izquierda subclínica en diabéticos tipo I. *Av Diabetol* 1996; 12: 136-143
55. Fisher BM, Frier BM. Evidence for a specific heart disease of diabetes in humans. *Diabetic Med* 1990; 7: 478-489
56. Erbas T, Erbas B, Gedik O, Biberoglu S, Bekdik CF. Scintigraphic evaluation of left ventricular function and correlation with autonomic cardiac neuropathy in diabetic patients. *Cardiology* 1992; 81: 14-24
57. Arvan S, Singal K, Knapp R, Vagnucci A. Subclinical left ventricular abnormalities in young diabetics. *Chest* 1988; 93: 1.031-1.034
58. D'Elia JA, Weinrauch LA, Healy RW, Libertino JA, Bradley RF, Leland OS. Myocardial dysfunction without coronary artery disease in diabetic renal failure. *Am J Cardiol* 1979; 43: 193-199
59. Regan TJ, Lyons MM, Ahmed SS. Evidence for cardiomyopathy in familial diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1977; 60: 884-899

60. Factor SM. Intramural pathology in the diabetic heart: interstitial and microvascular alterations. *Mt Sinai J Med* 1982; 49: 208-214
61. Minamoto M, Shimizu M, Suematsu T, Sugihara N, Kita Y, Shimada T et al. Early diastolic dysfunction of the left ventricle and its relations to histopathological findings in patients with diabetes mellitus. *J Cardiol* 1990; 20: 293-300
62. Hu XD, Peng XJ, Zhang CT. Diabetic myocardopathy. *Chung Hua Nei Ko Tsa Chih* 1994; 33: 18-20
63. Sutherland CG.G, Fisher BM, Frier BM, Dargie HJ, More IA.R, Lindop GBM. Endomyocardial biopsy pathology in insulin-dependent diabetics patients with abnormal ventricular function. *Histopathology* 1989; 14: 593-602
64. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-986
65. Chlumsky J. The effect of compensation in diabetes on left ventricular diastolic filling. *Vnitr-Lek* 1994; 40: 93-95
66. Sampson MJ, Chambers JB, Springings DC, Druy PL. Abnormal diastolic function in patients with type I diabetes and early nephropathy. *Br Hear J* 1990; 64: 266-271
67. Watschinger B, Brunner C, Wagner A, Scknack C, Prager R, Weissel M et al. Left ventricular diastolic impairment in type I diabetic patients with microalbuminuria. *Nephron* 1993; 63: 145-151
68. Damsgaard EM, Froland A, Jorgensen OD, Mogensen CE. Microalbuminuria as predictor of increased mortality in elderly people. *Br Med J* 1990; 300: 297-300
69. Uusitupa M, Siitonen O, Aro A, Korhonen T, Pyorala K. Effect of correction of hyperglycemia on left ventricular function in non insulin dependent (type 2) diabetics. *Acta Med Scand* 1983; 213: 363-368
70. Mustonen J, Laakso M, Uusitupa M. Improvement of left ventricular function after starting insulin treatment in patients with non insulin dependent diabetes. *Diabetes Res* 1988; 9: 27-30

HOJA DE EVALUACIÓN
SUSTENTANTE

Luisa y Abreu F

Dra. Luisa Yovanka Abreu Féliz

ASESORES

u

Dr. Claudio Almonte Germán

Claridania

Dra. Claridania Rodriguez

JURADOS

Fulgencio Severino

Fulgencio Severino
Dr. Fulgencio Severino
Coordinador Residencia de Cardiología

Fulgencio Severino

Fulgencio Severino
Dr. Fulgencio Severino
Jefe Servicio de Cardiología del HSBG

AUTORIDADES

John Gonzalez
Dr. John Gonzalez
Jefe del Departamento de Enseñanza e Investigaciones

Jose Asilis Zaiter
Dr. José Asilis Zaiter
Decano de la Facultad de Ciencias de la Salud

Fecha: 27.08.2015
Calificación: 95 Puntos