

II. Daño renal y riesgo de enfermedad cardiovascular

José Carlos Peña-Rodríguez

Académico Titular de la Academia Nacional de Medicina de México
Jefe la Unidad de Hemodiálisis del Hospital Ángeles-Mocel, México D. F., México

Recibido en su versión modificada: _____ de 2007

Aceptado: _____ de 2008

RESUMEN

El 50% de las muertes en los pacientes con insuficiencia renal crónica terminal es de origen cardiovascular. En este artículo se discuten y analizan las causas tradicionales y no tradicionales de daño cardiovascular. Se tratan algunos de estos factores que a juicio del autor son los más importantes y de alguna manera modificables, tales como los factores hemodinámicos, hipertensión arterial, hipertrofia ventricular izquierda excéntrica y concéntrica, y la cardiomiopatía dilatada. A estos factores hemodinámicos se suman los factores no tradicionales relacionados con la insuficiencia renal y la uremia, tales como anemia, PTH elevada, trastornos del K⁺, Ca⁺⁺ y Mg⁺⁺ en suero, fosforemia superior a 6 mg/dl, elevación de la PCR y de la troponina T cardíaca, también de la metilarginina plasmática ADMA (dimetil-arginina asimétrica) que bloquea la sintasa del óxido nítrico y, finalmente, la disfunción endotelial. Estos factores conducen a hipertrofia ventricular izquierda, rigidez arterial, enfermedad vascular periférica y enfermedad coronaria; todos o algunos pueden desencadenar infarto del miocardio, insuficiencia cardíaca y, en ocasiones, muerte súbita. Finalmente se resumen los tratamientos de las complicaciones cardiovasculares mencionadas.

Palabras clave:

Daño cardiovascular, daño renal, factores tradicionales, factores no tradicionales

SUMMARY

Cardiovascular complications are the main cause of death (50%) in patients with chronic renal failure. In this review is analyzed and discussed the traditional a non traditional causes of cardiovascular damage, in patients with chronic renal failure. Some but not all of the factors involved were dissected and analyzed. The hemodynamic factors such as: left ventricular hypertrophy eccentric and concentric and dilated cardiomyopathy were described. To these hemodynamic factors were added non traditional factors such as: anemia, elevated PTH, alterations in K⁺, Ca⁺⁺ and Mg⁺⁺, serum phosphate above 6mg/dl, increased PCR and cardiac troponine T plasma values, accumulation of asymmetric dimethyl arginine (ADMA) a blocker of nitric oxide synthase and endothelial dysfunction. All these factors produced left ventricular hypertrophy, arterial stiffness, peripheral vascular disease, coronary disease, myocardial infarction, heart failure and in some cases sudden death. It is also summarized the main treatments of the cardiovascular complications.

Key words:

Cardiovascular damage, renal failure, traditional factors, non traditional factors

Introducción

Es un hecho demostrado que las enfermedades cardíacas dan lugar a 50% de las muertes¹ en los pacientes con insuficiencia renal crónica terminal (Figura 1). Si la muerte no ocurre por un evento cardíaco, los decesos son secundarios a complicaciones por daño vascular cerebral o en otros territorios. Por lo tanto, para reducir la muerte de los enfermos renales terminales es fundamental incidir en el daño cardiovascular, ya sea con prevención o reducción del riesgo, para de este modo prolongar la sobrevivencia de los pacientes en diálisis o con trasplante renal.

Es clara la relación que existe en el descenso de la función renal estimada por filtración glomerular, ya sea medida o calculada, y la mortalidad por daño cardiovascular. Cuando población con una filtración glomerular <70 ml/minuto se

comparó con población control cuya filtración glomerular fue >90 ml/minuto, el riesgo de muerte aumentó cinco veces por cada mil sujetos. En este estudio se hizo un ajuste multivariado para edad, sexo, raza, presión sistólica, diabetes mellitus, colesterol, índice de masa corporal, tabaquismo, infarto del miocardio, accidente vascular cerebral, actividad física y educación.²

En otro estudio realizado en pacientes con infarto agudo del miocardio y diferentes grados de daño renal se encontró que a medida que la función renal se redujo, el riesgo de muerte se incrementó por complicaciones cardiovasculares como reinfarcto, insuficiencia cardíaca, accidente vascular cerebral y resucitación después de paro.³

El informe más trascendente del riesgo de muerte por daño cardiovascular fue el de Foley y colaboradores en 1998,⁴ que mostró dos poblaciones: una en diálisis y otra

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: José Carlos Peña-Rodríguez, Hospital Ángeles-Mocel, Gelati 29, Cons. 304, Col. San Miguel Chapultepec, Del. Miguel Hidalgo, 11850 México, D.F., México. Correo electrónico: Nefro2004@prodigy.net.mx

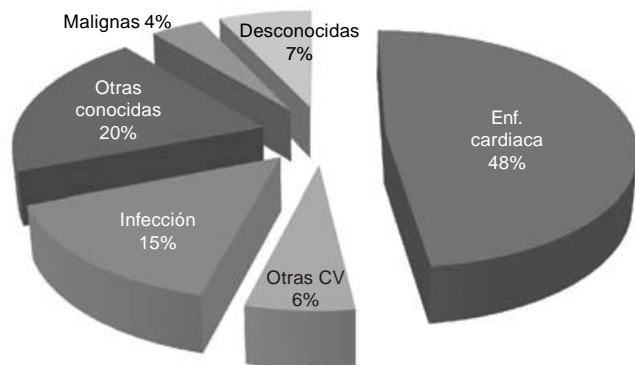


Figura 1.- Diferentes causas de muerte en pacientes con Insuficiencia Renal Crónica. Destacan con cerca del 50% las enfermedades cardíacas, según el registro de los Estados Unidos de Norteamérica sobre Enfermedades Renales, del año 2005.

control sin daño renal, en sujetos con edades que oscilaron de 25 a 85 años, tanto negros como blancos. El riesgo de muerte aumentó entre los 25 y los 34 años de edad casi 500% en los pacientes en diálisis, sin importar la raza; de ese punto el riesgo se redujo progresivamente hasta que después de los 85 años la diferencia fue menor entre ambas poblaciones, pero todavía significativa.

Los mecanismos y factores que favorecen el daño cardiovascular (CV) se acentúan a medida que progresa el daño renal. En las siguientes páginas los analizaremos y nos concentraremos en aquellos que a juicio del autor son más importantes o están mejor estudiados.

Factores tradicionales y no tradicionales de daño CV

Los factores tradicionales de daño CV son vejez, sexo masculino, hipertensión arterial y diabetes, factores no modificables. Los modificables son intolerancia a glúcidos y síndrome metabólico, dislipidemia, tabaquismo, menopausia e inactividad física.

Además, analizaremos los factores no tradicionales secundarios al daño renal progresivo: expansión del volumen extracelular, actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, homocisteína, síndrome inflamatorio y desnutrición, metabolismo mineral anormal, especialmente hiperfosfatemia, estrés oxidante, daño endotelial, anemia y uremia.

Factores hemodinámicos

Son dos los factores hemodinámicos que determinan el daño CV en los pacientes renales: la expansión del volumen extracelular y la hipertensión arterial. La hipertensión arterial condiciona aumento de la poscarga, que se sigue de hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo y expansión del volumen extracelular, que produce aumento del gasto cardíaco y sobrecarga del volumen circulante e hipertrofia

excéntrica del ventrículo izquierdo. Ambos trastornos dan lugar a remodelación del miocardio e inicialmente hipertrofia de los miocitos; posteriormente al progresar la hipertrofia se establece un desequilibrio entre la irrigación capilar que es incapaz de alcanzar todas las fibras musculares del miocardio. Esto último se traduce en fibrosis del corazón. Hay que señalar que estos factores hemodinámicos empeoran a medida que se deteriora la función renal. La insuficiencia renal da lugar, además, a cardiomiopatía urémica, estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, generación de anemia, aparición de trastornos del calcio y el fósforo con elevación de la hormona paratiroidea; estos últimos aceleran la calcificación vascular y todos sumados dan lugar a la cardiopatía del enfermo renal, que es una mezcla de hipertrofia concéntrica y excéntrica del corazón, que conlleva a insuficiencia cardíaca, isquemia e infarto del miocardio, paro cardíaco y muerte.

Aoki y colaboradores, en el año 2005,⁵ informaron de un estudio en 50 pacientes en hemodiálisis con cardiomiopatía dilatada sin enfermedad coronaria asociada, que fueron contrastados contra un grupo control de 50 pacientes con cardiomiopatía dilatada idiopática sin diálisis. A todos se les practicó biopsia endomiocárdica y se les observó por 3.1 ± 2.3 años. La hipertrofia de los miocitos fue mayor en el grupo de diálisis que en el grupo control ($p < 0.001$). La fibrosis intermiocítica, aun cuando mayor en el grupo de diálisis, no fue diferente del grupo control ($p = ns$). En el análisis multivariado de los pacientes en diálisis se encontró que la fibrosis miocárdica grave ($>30\%$) fue un marcador de muerte CV al compararla con el grupo de fibrosis leve a moderada o contra el grupo control, a pesar de que estos pacientes presentaban una fibrosis cardíaca semejante al grupo con diálisis, o sea, de más de 30% ; la diferencia en el riesgo de muerte fue muy significativa ($p < 0.03$).

Disfunción sistólica y diastólica en pacientes en diálisis

La insuficiencia cardíaca clásica se define por los síntomas y signos clásicos de insuficiencia cardíaca que se asocian como componente habitual a una caída en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Por el contrario, la definición de insuficiencia cardíaca diastólica, de acuerdo a Vasan y Levy en el año 2000,⁶ se caracteriza por datos clínicos de insuficiencia cardíaca, en presencia de una fracción de expulsión normal $>50\%$, aumento en la presión diastólica del ventrículo izquierdo, aumento de la rigidez pasiva del ventrículo izquierdo y relajación activa anormal del ventrículo izquierdo.

Es frecuente esta forma de insuficiencia cardíaca en pacientes renales crónicos en estadio V que van a ingresar a diálisis. Es importante su diagnóstico y control ya que la retención de sodio y la expansión del volumen intravascular tan frecuente en estos pacientes se complica fácilmente con edema pulmonar cardiogénico y la ultrafiltración en diálisis con hipotensión. Es decir, los límites de tolerancia del corazón que sufre insuficiencia cardíaca diastólica son muy estrechos, ya que la presión intraventricular izquierda aumenta y se

reduce con variaciones pequeñas en el volumen que maneja el ventrículo izquierdo. La curva de presión-volumen de la ley de Starling se desvía hacia la izquierda.

Muerte súbita en la IRCT

El 40 % de las muertes súbitas en los pacientes con insuficiencia renal crónica terminal es de origen cardíaco. Su etiopatogenia se puede resumir en las siguientes alteraciones: hipertrofia del ventrículo izquierdo, reducción en la reserva coronaria, que se inicia con el desequilibrio en la irrigación capilar del miocito, fibrosis progresiva del corazón, hiperactividad simpática, estímulo exagerado del sistema renina-angiotensina-aldosterona, y los cambios iónicos bruscos en K⁺, Ca⁺⁺ y Mg⁺⁺ durante la diálisis.

Factores oxidantes

Una de las sustancias que se acumula en la insuficiencia renal es un antioxidante conocido como ADMA (dimetil arginina asimétrica). Tanto la ADMA como la SMDA (dimetil arginina simétrica) se generan durante el metabolismo proteico. Su fuente principal son las metilargininas de las proteínas del nucléolo. Las argininas metil transferasas de las proteínas metilan estas proteínas y generan ADMA y SDMA. La mayoría de la ADMA (80%) es degradada por la enzima dimetilarginina dimetilamino hidrolasa (DDAH) y 20% restante es eliminada por el riñón. La SDMA es excretada fundamentalmente por la orina y no es degradada por la DDAH.⁷

La ADMA es un inhibidor de la sintasa del óxido nítrico y, por tanto, reduce su producción. En los últimos años ha emergido como un biomarcador de enfermedades renales y cardiovasculares. Debido a que la ADMA se acumula en la insuficiencia renal se le considera una toxina urémica. Participa en la regulación del tono vascular y su acumulación reduce la circulación en diferentes territorios, condiciona disfunción endotelial y aterosclerosis. En un estudio de Aslam y colaboradores,⁸ la mezcla de amlodipina y valsartán en pacientes con daño renal terminal en hemodiálisis redujo en seis semanas el estrés oxidativo y las metilargininas plasmáticas (ADMA y SDMA). El estudio fue corto y su efecto sobre mortalidad y reducción de eventos CV no es valorable, por lo que sería deseable realizar estudios doble ciegos prospectivos con seguimiento de dos a tres años para contestar esas preguntas.

Trastornos del metabolismo mineral

El fósforo, semejante a lo que se mencionó para otras sustancias que se acumulan en la insuficiencia renal, se comporta como una toxina urémica. Esto se ha demostrado en estudios epidemiológicos. Más de 70 % de los pacientes con insuficiencia renal en diálisis cursan con fósforo en suero arriba de 6 mg/dl.⁹ Un fósforo elevado y un cociente Ca × P alto correlaciona con mayor riesgo de mortalidad, sin embar-

go, el calcio solo no es factor predictivo de mortalidad. Otros autores han encontrado que un cociente Ca × P elevado se asocia a calcificación valvular y aórtica. Goodman, en el año 2000,¹⁰ informó que la calcificación de arterias coronarias es común en pacientes adultos jóvenes con uremia. Esta calcificación correlaciona con el cociente Ca × P y con la ingestión de calcio utilizado como quelante del fósforo.

En resumen, las consecuencias del fósforo en sangre elevado dan lugar a hiperplasia de las paratiroides e hiperparatiroidismo secundario con elevados valores de TPI, así como a calcificaciones vasculares, especialmente coronarias con graves problemas de conducción con arritmias, calcificaciones valvulares y aórticas, y calcificaciones pulmonares, viscerales, periarticulares y cutáneas (calcifilaxis). Finalmente, estos trastornos del metabolismo mineral favorecen, además, como ya se mencionó, la fibrosis del miocardio.

Los estudios de Giachelli¹¹ demostraron que la incubación del músculo liso de la pared vascular, con concentraciones ascendentes de fósforo solo y de calcio y fósforo, en el medio de cultivo favorece el depósito de sales de calcio en la pared vascular. De hecho, la célula endotelial se transforma fenotípicamente en un osteoblasto y esta mutación funcional es la causa de las calcificaciones vasculares.

Por lo tanto, el control de los valores de fósforo en sangre a lo largo del tiempo reduce o impide la calcificación vascular y el riesgo de muerte.

En la figura 2 se enlista los factores tradicionales no modificables (sexo, edad, historia familiar y diabetes mellitus tipo II), así como los modificables (hipertensión arterial, dislipidemia, síndrome metabólico, tabaquismo, hiperhomocitemia, estrés oxidativo (ADMA, LDL), inflamación, albúminas bajas).

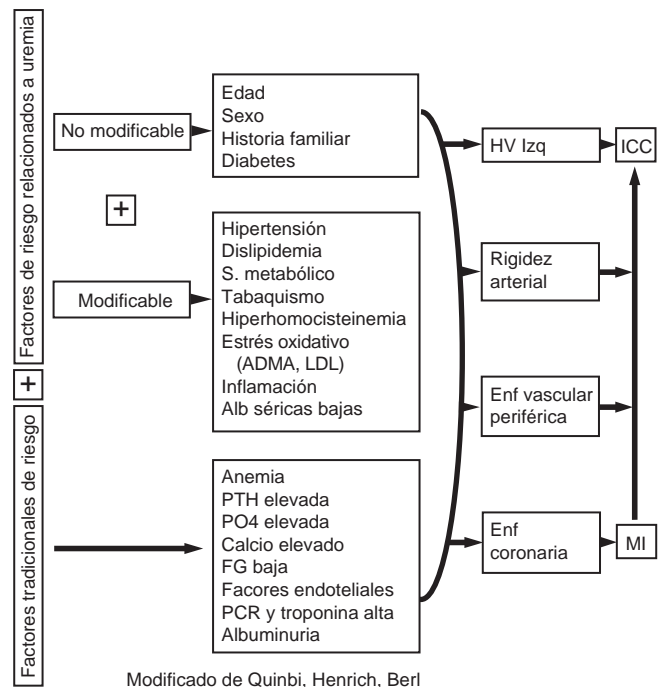


Figura 2.- Se muestra la interrelación de los factores ya conocidos de riesgo de muerte cardiovascular, más los que genera la Enfermedad Renal Crónica.

Cuadro I. Medidas terapéuticas mencionadas en la literatura en los pacientes con daño renal avanzado, con o sin diálisis y graves complicaciones cardiovasculares

- Dosis baja de aspirina, betabloqueadores en enfermedad coronaria crónica
- Terapia antioxidativa (con ella los resultados han sido variables).
- Ejercicio, tipo de resistencia pasiva positiva.
- Control estrictos de la glucemia en diabetes mellitus tipo II.
- Control de la presión arterial (<130/70 mmHg) con el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II (IECA) y bloqueadores del receptor de angiotensina II (BRA).
- Control estricto del volumen corporal con hemodiálisis diaria.
- Uso de ácido fólico y complejo B para reducir la homocisteína.
- Control de producto $\text{Ca} \times \text{PO}_4$, debajo de 50 y mantener la hormona paratiroidea intacta (PTHrP) 1.5 a 2 veces arriba de lo normal.
- Hematócrito cercano a 36 mm.
- Reducir lipoproteínas de baja densidad (LDL) <70 mg/dl en enfermedad coronaria.
- Uso de betabloqueadores (carvedilol) en insuficiencia cardíaca congestiva.
- Mejorar el control del volumen de líquidos corporales con diálisis convencional de más duración y dietas más estrictas.

cistinemia, síndrome inflamatorio con elevación de la proteína C reactiva (PCR) y desnutrición con albúmina en suero baja). A éstos se suman los factores no tradicionales relacionados con la insuficiencia renal y la uremia, tales como anemia, PTH elevada, fosforemia arriba de 6 mg/dl, calcio sérico alto, factores endoteliales mencionados anteriormente, elevación de la PCR y de la troponina, además de albuminuria. Todos conducen, como se aprecia en la figura, a hipertrofia del ventrículo izquierdo, rigidez arterial, enfermedad vascular periférica y, finalmente, enfermedad coronaria, que dan lugar a complicaciones graves como infarto del miocardio, insuficiencia cardíaca y, en ocasiones, a muerte súbita.

Tratamientos propuestos en las complicaciones CV de la IRCT

En el cuadro I se resumen los tratamientos más mencionados en la literatura en los pacientes con daño renal avanzado, con o sin diálisis, y graves complicaciones cardiovasculares.

En resumen, en esta presentación se enlistaron los factores tradicionales y no tradicionales que determinan el daño cardiovascular en pacientes con insuficiencia renal crónica avanzada con o sin diálisis. Se analizaron algunos de estos factores que a juicio del autor son los más sobresalientes en la aparición y progresión del daño cardiovascular, así como la elevada mortalidad CV a medida que progresa la insuficiencia renal y la participación de los factores hemodinámicos, que sumados a las alteraciones hormonales y bioquímicas descritas dan lugar a lo que se conoce como cardiopatía urémica. También se mencionó el impacto que los factores analizados tienen en la aparición de las múltiples manifestaciones del daño vascular y la muerte prematura en muchos de estos enfermos. Finalmente, se enumeran los tratamientos descritos en la literatura que inciden en las diversas causas que se han señalado como más importantes en la aceleración del daño vascular.

Referencias

1. US Renal Data System. USRDS Annual Data Report: Atlas of end stage renal disease in the United States. USA: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2005.
2. Muntner P, He J, Hamm L, Loria C, Whelton PK, et al. J Renal insufficiency and subsequent death resulting from cardiovascular disease in the United States. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:745-753.
3. Anavekar NS, McMurray JJ, Velázquez EJ, Solomon SD, Kober L, Rouleau JL, et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcome after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004;351:1258-1295.
4. Foley RN. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:S16-S23.
5. Aoki J, Ikari Y, Nakajima H, Sugimoto T, Hatori M, Tanimoto S, et al. Clinical and pathologic characteristics of dilated cardiomyopathy in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2005;67:333-340.
6. Vasan RS, Levy D. Defining diastolic heart failure: A call for standardized diagnostic criteria. *Circulation* 2006;113:2118-2121.
7. Zocalli C. Asymmetric dimethylarginine in end stage renal disease patients: A biomarker modifiable by calcium blockade and angiotensin II antagonism? *Kidney Int* 2006;70:2053-2055.
8. Aslam S, Santha T, Leone A, Wilcox C. Effects of amlodipine and valsartan on oxidative stress and plasma methylarginines in end stage renal disease patients in hemodialysis. *Kidney Int* 2006;70:2109-2115.
9. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium \times phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998;31:607-617.
10. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, Sider D, et al. Coronary artery calcification in young adults with end stage renal disease who are undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2000; 342:1478-1483.
11. Giachelli CM. Vascular calcification: In vitro evidence for the role of inorganic phosphate. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:S300-S304.