

# La Insuficiencia Renal Crónica como nuevo factor de riesgo cardiovascular

Dr. Rodrigo Orozco B.

Dr. David Benavente M.

Departamento de Enfermedades Cardiovasculares y Renales, Clínica Las Condes.

## Resumen

# Resumen

Desde hace años se sabe que los pacientes dializados presentan con mayor frecuencia patología cardiovascular (CV) en relación con la población general. Sólo recientemente se ha reconocido que este mayor riesgo CV se extiende también a grados moderados y leves de la insuficiencia renal crónica (IRC). Los estudios recientes han identificado a la velocidad de filtración glomerular (VFG) disminuida y a la albuminuria como factores asociados a mayor morbilidad y mortalidad CV. Este riesgo CV elevado se observa desde etapas precoces de la falla renal, por lo que es vital la determinación del Clearance de creatinina (como estimación de la VFG) y no basarse solamente en la creatinina sérica para diagnosticar la IRC.

En los pacientes con IRC se presentan con mayor frecuencia los factores de riesgo CV tradicionales y además se manifiestan otros trastornos propios de la falla renal que pueden causar daño CV. El enfoque actual debe orientarse a manejar los factores de riesgo clásicos y específicos de estos pacientes, en lo que se ha llamado estrategia de protección cardiorrenal. La IRC debe reconocerse como un factor de riesgo CV similar a la diabetes, donde la profilaxis CV es en realidad prevención secundaria. El manejo óptimo de estos pacientes debe ser realizado por un equipo multidisciplinario.

## INTRODUCCIÓN

Desde hace 20 años se describe que los pacientes en hemodiálisis crónica sufren de una aterosclerosis acelerada (1). En los últimos años la evidencia clínica apunta a que este mayor riesgo se manifiesta desde grados leves de falla renal. Esto se expresa en que la mayoría de los pacientes con IRC leve a moderada morirán de causas cardíacas antes de llegar a requerir diálisis (2).

En estos pacientes se presentan con mayor frecuencia los factores de riesgo CV tradicionales, como hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM), tabaquismo, dislipidemia y edad avanzada. De los estudios de Framingham se conoce que la prevalencia de estos factores está aumentada aún en pacientes con deterioro leve de la función renal (3). Esto no es de extrañar ya que los factores anteriores son causa y/o aceleran el daño renal.

Paralelamente los pacientes con IRC tienden a presentar con mayor frecuencia el "síndrome metabólico", definido por la asociación de resistencia a la insulina, dislipidemia, hiperglicemia, obesidad abdominal e HTA (4).

Sumado a lo anterior, en estos pacientes existen factores de riesgo propios de la falla renal, como la acumulación de toxinas urémicas, las calcificaciones vasculares y un estado de inflamación crónica.

Tabla 1: Métodos para estimar el clearance de creatinina (o VFG) en ml/min/1,73 m2.

FORMULA DE COCKCROFT-GAULT:	
Clearance de creatinina =	$\frac{(140 - \text{edad}) \times \text{peso} \times (0,85 \text{ si es mujer})}{\text{Creatinina} \times 72}$
FORMULA MDRD:	
$186.3 \times (\text{creatinina plasma})^{-1,154}$	$\times \text{edad}^{-0,203} \times (0,742 \text{ si es mujer}) \times (1,21 \text{ si es de raza negra})$

Actualmente se utiliza el concepto de enfermedad renal crónica, que no es sinónimo de IRC. Este nuevo concepto se define como la presencia de insuficiencia renal, definida por una velocidad de filtración glomerular (VFG) < 60 ml/minuto y/o la presencia de alteraciones estructurales o funcionales renales como la albuminuria.

La asociación entre daño renal crónico y riesgo CV ha sido reconocida por el 7° reporte de HTA del "Joint National Committee" (JNC 7), al incluir como factores mayores de riesgo CV a la microalbuminuria y a la VFG reducida (< 60 ml/min) (5).

## MEDICIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL EN IRC

La insuficiencia renal crónica se clasifica y se sigue mediante la estimación de la VFG, que en la práctica clínica se hace mediante la medición o cálculo del Clearance de creatinina (CICr). La Creatinina sérica es un mal indicador de la VFG, ya que se eleva tardíamente en IRC y depende en gran medida de la masa muscular del paciente. La medición del CICr mediante la recolección de orina de 24 horas es laboriosa y puede sobreestimar la real VFG en IRC. Se puede estimar con bastante precisión la VFG en IRC mediante el CICr calculado por la clásica fórmula de Cockcroft-Gault o mediante

la nueva fórmula derivada del estudio "Modification of Diet in Renal Disease" (MDRD) (6) (Tabla 1).

La microalbuminuria se define como una excreción entre 30-300 mg/día. Se considera normal una excreción < 30 mg/día y si es > 300 mg/día se habla de albuminuria o proteinuria. Es posible estimar la albuminuria diaria sin tener que recolectar orina de 24 horas, si se ajusta su concentración en una muestra aislada por la concentración de creatinina en esa muestra de orina. Los valores normales son < 17 mg/gr en el hombre y < 25 mg/gr en la mujer. Si los valores son entre 17-250 mg/gr (o 25-355 mg/gr en la mujer) se habla de microalbuminuria.

## ESPECTRO DE LA ENFERMEDAD CV EN IRC

La patología CV en IRC se divide en un componente de miocardiopatía y otro de enfermedad vascular arterial (Figura 1). La miocardiopatía de estos pacientes se caracteriza por una hipertrofia ventricular izquierda (HVI) de tipo concéntrica (grosor de la pared) y excéntrica (dilatación), además de remodelamiento del ventrículo izquierdo. La HVI aumenta paralelamente al grado de IRC, estimándose que hasta un 90% de los pacientes la presenta al ingresar a diálisis.

La patología vascular arterial presenta

dos componentes, la aterosclerosis y la arteriosclerosis. La aterosclerosis en IRC se diferencia de la que se observa en la población general, ya que la calcificación parietal predomina en la túnica media y no en la íntima. La arteriosclerosis se manifiesta por arterias dilatadas y rígidas.

La suma del daño miocárdico y vascular causa las manifestaciones clínicas ya conocidas: cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, accidente vascular encefálico, enfermedad arterial oclusiva e hipotensión (7).

## FACTORES DE RIESGO NO TRADICIONALES PROPIOS DE LA IRC

El riesgo CV de los pacientes con IRC supera el de la población general por un factor de dos a cuatro veces, aún después de ajustarlo según los factores de riesgo tradicionales. Este riesgo elevado, aún en presencia de falla renal leve, se explica por la disfunción endotelial que aparece precozmente en estos pacientes. Una interpretación posible reside en las distintas alteraciones fisiopatológicas que son propias de estos pacientes (Tabla 2). La mayoría de estos factores ofrece pruebas claras de favorecer la aterogénesis en modelos experimentales, sin embargo, aún faltan los ensayos clínicos en huma-

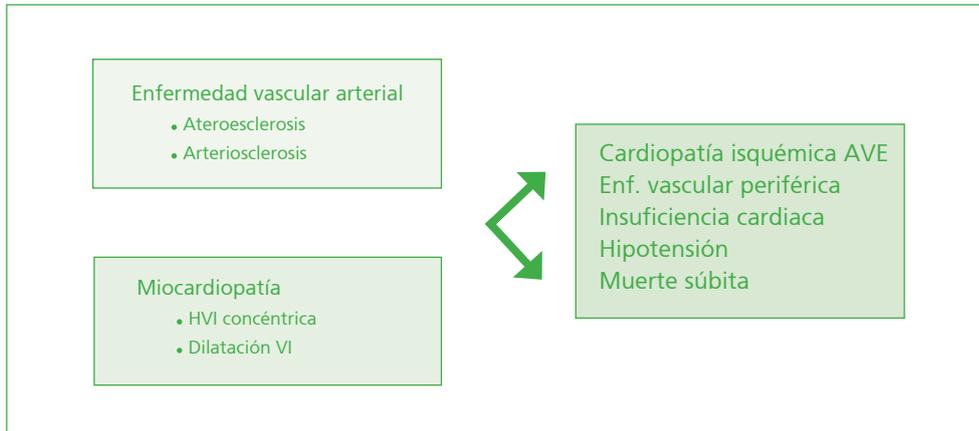


Figura 1: Espectro de la enfermedad CV en IRC.

nos que demuestren claramente una relación causa-efecto.

Los pacientes con IRC presentan un riesgo muy elevado de calcificaciones vasculares. A esto contribuyen la retención de fósforo por la falla renal, la sobrecarga de sales de calcio que se usan como quelantes, la paratohormona (PTH) elevada y la enfermedad ósea adinámica. Las calcificaciones se manifiestan en la

válvula aórtica, arterias coronarias, aorta y arterias de extremidades. Los estudios han demostrado que la presencia de hiperfosfemia aumenta el riesgo relativo de muerte en IRC. En modelos experimentales la hiperfosfemia se asocia a fibrosis miocárdica. La PTH elevada es considerada un factor promotor de daño vascular. Es así como la resección de paratiroides en ratas con IRC puede mejorar la HTA y la albuminuria que presentan. El estrés oxidativo que presentan estos pacientes determina un daño de la célula endotelial que la sensibiliza a la injuria por los factores tradicionales de riesgo CV (cigarrillo, HTA, DM, colesterol). La IRC desencadenaría la activación del factor NF-kB al interior de la célula, a su vez éste activa una serie de genes pro inflamatorios. Estos genes codifican diferentes mediadores inflamatorios, como citoquinas, quimoquinas y factores de crecimiento que dañan la pared vascular. Este estado de activación a baja escala de la inflamación en IRC ha sido llamado “microinflamación” (8). Las causas posibles de esto son múltiples, destacando la uremia per se, el estrés oxidativo, la acidosis metabólica, la técnica de hemodiálisis y la infección

del acceso vascular. La proteína C reactiva (PCR) elevada es un marcador de inflamación y es útil en IRC para seguir a estos pacientes. Su elevación refleja la producción crónica de IL-1, IL-6, ICAM-1 y TNFa. Se ha observado que la PCR se incrementa sobre el valor normal aún en estados iniciales de falla renal y su aumento va en paralelo a la caída de la VFG (9).

La anemia crónica de estos pacientes favorece el desarrollo de HVI, insuficiencia cardíaca y muerte de causa CV. El riesgo relativo por cada 1 gr. de hemoglobina menor de 12, es de 1.2 para HVI, 1.28 para IC y 1.14 para mortalidad CV (10). En pacientes con IRC y falla cardíaca, la anemia es una variable independiente para predecir mortalidad (11). La principal causa de anemia en estos pacientes es el déficit de eritropoyetina (EPO). Esta hormona además de estimular la eritropoyesis, es capaz de estimular la liberación de las células endoteliales progenitoras desde la médula ósea a la periferia. Estas células progenitoras son las responsables de la reparación endotelial. Por este efecto la IRC sería un estado de déficit en los mecanismos de reparación vascular.

Tabla 2: Factores de riesgo no tradicionales propios de la IRC.

- Alteración del metabolismo fosfo cálcico / PTH elevada
- Anemia crónica
- Inflamación crónica
- Hipervolemia
- Estrés oxidativo
- Alteración de lipoproteínas (Lp(a), apoA IV)
- Homocisteína elevada
- Desnutrición
- Apnea del sueño
- Activación del tono simpático

Tabla 3: Estrategias de protección cardio-renal.

PROBLEMAS	MEDIDAS
Control de presión arterial	DM o nefropatía < 130 / 80 mm Hg Proteinuria > 1g / día ( < 125 / 75 mm Hg)
Restricción de sal	3-5 gr / día
Control de glicemia	HbA1c < 6.5%
Producto Calcio / Fósforo	< 65
Antiplaquetarios	Aspirina 100 mg
Hipolipemiantes	Uso de estatinas; LDL < 70 mg / dl (Ideal)
Corrección de la anemia	Hemoglobina > 12 gr / dl
Tabaco	Cese completo
Peso	Peso ideal

### MICROALBUMINURIA COMO FACTORES DE RIESGO CV

La albuminuria es un marcador de enfermedad renal crónica y además es un factor de riesgo de morbilidad y mortalidad CV en pacientes con o sin diabetes y/o HTA.

En el estudio PREVEND, que consistió en el seguimiento de 40.548 sujetos por 2,6 años, se determinó que un ocho por ciento de la población adulta general, no diabética ni hipertensa, presenta albuminuria elevada (12). La mortalidad CV de esta cohorte se relacionaba a la albuminuria, determinándose un riesgo relativo de 1,35 cada vez que se doblaba su concentración.

En el estudio HOPE la presencia de microalbuminuria se asoció a un riesgo relativo elevado de infarto, AVE o muerte CV de 1,97 en diabéticos y 1,61 en no diabéticos (13). En este mismo estudio la presencia de una creatinina > 1,4 mg/dl tenía un riesgo relativo en no diabéticos de 1,4 y si se sumaban ambas condiciones el riesgo aumentaba a 2,0.

En el estudio LIFE, en pacientes hipertensos con HVI, el aumento de la relación albuminuria/creatininuria diez veces sobre lo

normal significaba un riesgo mayor de IAM o AVE de 57% y 98% de muerte CV (14). Se puede interpretar que la microalbuminuria es una señal, transmitida a través del riñón, que la vasculatura no está funcionando bien. Es un índice de disfunción endotelial en diabéticos y no diabéticos. Su posible mecanismo es una disfunción de la célula tubular renal debido al aumento de expresión de TGFβ. Esta sobre expresión de TGFβ está asociada a HTA, hiperglicemia, hipercolesterolemia, aumento del factor von Willebrand y marcadores de inflamación (PCR). La disfunción celular tubular se expresa en una menor actividad lisosomal al interior de la célula, alterándose la fragmentación adecuada de la albúmina reabsorbida, permitiendo así que esta regrese al túbulo renal y aparezca en la orina (15).

Debe destacarse que la albuminuria es un factor predictor de riesgo CV independiente de los factores tradicionales como HTA, DM o tabaco. Es muy interesante su relación con el síndrome metabólico y con la resistencia a la insulina, ambas situaciones frecuentes en IRC. La albuminuria no

sólo es un marcador de daño endotelial, su reducción a niveles normales debe considerarse un objetivo terapéutico.

### IRC Y PATOLOGÍA CV

La elevación de la creatinina sérica ha demostrado aumentar la tasa de eventos CV en población general, hipertensos, pacientes de alto riesgo CV y pacientes con insuficiencia cardíaca. La presencia de IRC incrementa la letalidad del síndrome coronario agudo. Además se asocia a una mayor tasa de eventos post intervención, específicamente una mayor tasa de restenosis post angioplastia coronaria (PTCA). En el estudio reciente de Go (16), donde se siguió a 1.120.295 pacientes por 2.8 años, se observó una relación independiente y proporcional entre VFG disminuida y riesgo de muerte, eventos CV y hospitalización. Por ejemplo con una VFG entre 30-45 ml/min (falla renal moderada), el riesgo relativo de muerte era de 1.8, el de eventos CV era 2.0 y el de hospitalización 1.5. En un estudio anterior, Henry (17) calculó un riesgo relati-

vo de muerte CV de 1.26 por cada 5 ml de caída de la VFG desde 60 ml/min. En pacientes con IC avanzada, la VFG disminuida es un predictor independiente de mortalidad a futuro. El riesgo relativo de mortalidad se incrementa tres veces en el grupo con VFG < 44 ml/min (18). En pacientes que presentan un IAM y falla cardiaca asociada, la caída de la VFG se asociaba a mayor riesgo de muerte global y CV, reinfarto, IC y AVE. Bajo una VFG de 80 ml/min, el riesgo relativo de eventos o muerte CV se incrementaba en 1.1 por cada 10 ml/min de caída (19). En enfermos con IAM sometidos a angioplastía coronaria primaria, la presencia de un CICr < 60 ml/min se asociaba a mayor mortalidad a 30 días (RR de 5,7) y a un año (RR 1,98). La falla renal aumentaba la tasa de reestenosis (20% v/s 11%) y de infarto (14% v/s 7%) post procedimiento (20).

## ESTRATEGIAS DE PROTECCIÓN CARDIO-RENAL

En pacientes con IRC la terapia debe enfocarse tanto a detener la progresión de la falla renal como a proteger al paciente de los eventos CV. Esta estrategia de protección cardio-renal se detalla en la Tabla 3.

El control de presión arterial recomendado en el JNC 7 es de 130/80 mmHg en pacientes con falla renal crónica y de 125/75 mmHg en aquellos con proteinuria > 1 gramo al día (5). Los estudios actuales de control de PA han mostrado que para lograr estos objetivos se requieren en promedio tres antihipertensivos distintos. Los inhibidores de la enzima de conversión ("priles" o IECA) y antagonistas del receptor de angiotensina-II ("sartanes"), ofrecen además de su efecto hipotensor una acción protectora renal y CV.

Las recomendaciones más recientes apuntan a un nivel de colesterol LDL < 70 mg/d. La mayoría de los estudios

de prevención secundaria han utilizado estatinas. Estas ofrecen además de su efecto hipolipemiante, una acción antiinflamatoria sobre la pared vascular.

A pesar de que la aspirina puede aumentar las complicaciones hemorrágicas en IRC, su prescripción individualizada parece ser beneficiosa y segura en este tipo de pacientes.

El control precoz de la hiperfosfemia es vital en IRC para evitar el desarrollo de hiperparatiroidismo secundario, tradicionalmente se han utilizado las sales de calcio como quelantes del fósforo. Sin embargo esto trae como consecuencia una sobrecarga de calcio y puede aumentar las calcificaciones vasculares. En la actualidad existen alternativas eficaces en uso, como quelantes no cálcicos (Sevelamer o Renagel<sup>R</sup>) y calciomiméticos (Cinacalcet o Sensipar<sup>R</sup>).

El cigarrillo aparte de ser un factor de riesgo CV es un acelerador de la progresión de la IRC, por lo que se recomienda su cese absoluto.

A pesar del claro mayor riesgo CV en IRC, la proporción de pacientes que reciben una terapia adecuada es menor que en la población general. Este "nihilismo terapéutico" se aplica tanto a las medidas de prevención como de intervención. En un estudio reciente de IAM, se observó que al ingreso los pacientes con IRC se trataban con menor frecuencia con los fármacos indicados habitualmente en patología CV (21). Únicamente un 28% recibía aspirina, sólo un 19% beta bloqueadores y un 25% IECA. El grupo de enfermos con daño renal recibía con menor frecuencia trombolisis o angioplastía primaria como terapia de su IAM.

## CONCLUSIONES

La presencia de IRC, se manifieste como VFG reducida o albuminuria, es un factor de riesgo CV independiente y estos

pacientes deben considerarse una población de alto riesgo de sufrir eventos CV. Esto refuerza la necesidad de pesquisar precozmente aquellos sujetos portadores de IRC mediante la medición de microalbuminuria y cálculo de su Clearance de creatinina. El mecanismo principal de daño apunta a la disfunción endotelial, que sensibiliza a la vasculatura al daño tanto por los factores tradicionales como por los específicos a la falla renal. Las medidas actuales de reducción del riesgo CV son efectivas y seguras en estos pacientes, sin embargo su aplicación continúa siendo menor en esta población. El enfoque CV de los pacientes con IRC requiere un enfoque multidisciplinario y coordinado entre las distintas especialidades, con el objeto de controlar y manejar adecuadamente todas las variables que aceleran la progresión de la enfermedad CV en estos pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1> Lindner A, Charra B, Sherrard DJ, Scribner BH. Accelerated Arteriosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 1974; 290:697.
- 2> Hunsicker LG. The consequences and costs of chronic kidney disease before ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:1363.
- 3> Culleton BF. Prevalence of cardiovascular risk factors by kidney function category in women. *Kidney International* 1999; 56:2214.
- 4> Chen J, Muntner P, Hamm LL, Jones DW. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. *Ann Intern Med* 2004; 140:167.
- 5> Chobanian A, Bakris G, Black H, et al. The seventh report of the Joint Natio-

nal Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA* 2003; 289:2560.

6> Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130:461.

7> Sarnak M, Levey A, Schoolwerth A, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease. *Circulation* 2003; 108:2154.

8> Schindler R. Causes and therapy of microinflammation in renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19(suppl 5):v34.

9> Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, et al. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 55:648.

10> Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, et al. The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1996; 28:53.

11> McClellan WM, Flanders WD, Langston RD, et al. Anemia and renal insufficiency are independent risk factors for death among patients with congestive heart failure admitted to community hospitals: a population-based study. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:1928.

12> Hillege HL, Janssen WM, Bak AA, et al. Microalbuminuria is common also in non diabetic, non hypertensive population, and an independent indicator of cardiovascular morbidity. *J Int Med* 2001; 249:519.

13> Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death and heart failure in diabe-

tics and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001; 286:421.

14> Watchell K, Ibsen H, Olsen MH, et al. Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *Ann Int Med* 2003; 139:901.

15> Russo LM, Comper WD, Osicka TM. Mechanism of albuminuria associated with cardiovascular disease and kidney disease. *Kidney Int* 2004; 66(suppl 92):S67.

16> Go A, Chertow G, Fan D, et al. Chronic Kidney Disease and the Risk of Death Cardiovascular Events and Hospitalizations. *New Eng J Med* 2004; 351:1296. *New Eng J Med* 2004, 351:1296.

17> Henry R, Kostense P, Bos G, et al. Mild renal insufficiency is associated with increased cardiovascular mortality: The Hoorn Study. *Kidney Int* 2002; 62:1402.

18> Hillege H, Girbes A, de Kam P, et al. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000; 102:203.

19> Anavekar N, McMurray J, Velásquez E, et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *New Eng J Med* 2004; 351:1285.

20> Sadeghi M, Stone G, Grines C, et al. Impact of renal insufficiency in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Circulation* 2003; 108:2769.

21> Beattie JN, et al. Beattie S, Soman S, Sandberg K, et al. Determinants of mortality after Myocardial Infarction in patients with advanced renal dysfunction. *Am J Kidney Dis* 2001; 37:1191.