

# La enfermedad cardiovascular en pacientes con insuficiencia renal crónica: el eje cardiorrenal

SUSANA G. PÉREZ<sup>1</sup>, ALEJANDRO BERNASCONI<sup>1</sup>, JOSÉ BALLARÍN<sup>2</sup>, JORDI BOVER<sup>2</sup>

## Dirección para separatas:

Dra. Susana G. Pérez  
Servicio de Anestesiología,  
Hospital Italiano de  
Buenos Aires  
Gascón 450 -  
(1818) Buenos Aires, Argentina  
Tel. 054 011 4959-0200 - int. 9812  
e-mail: susanagabrielaperez@  
yahoo.com.ar

## RESUMEN

La enfermedad renal crónica se ha relacionado con un incremento de la morbimortalidad cardiovascular. Es una patología muy frecuente en la actualidad y constituye un factor de riesgo cardiovascular independiente, en el que el metabolismo del calcio-fósforo y la hipertrofia miocárdica tienen un papel relevante. La consecuencia de la alteración de la función renal sobre el incremento del riesgo cardiovascular se ha demostrado en estudios clínicos previos. Los pacientes con enfermedad renal crónica moderada a grave tienen un incremento exponencial de la mortalidad por enfermedad cardiovascular, incluso mucho antes de desarrollar la falla renal. En el presente trabajo se resume la información experimental básica sobre el tema del eje cardiorrenal y se plantea la necesidad de contar con modelos en animales para el estudio de los factores interrelacionados en este eje.

REV ARGENT CARDIOL 2008;76:215-218.

**Palabras clave** > Falla renal crónica - Enfermedades cardiovasculares - Insuficiencia renal crónica

## INTRODUCCIÓN

La interacción entre corazón y riñón es bien conocida: la insuficiencia cardíaca congestiva puede asociarse con falla renal aguda de origen prerrenal o, si se mantiene en el tiempo, con falla renal aguda parenquimatosa. Pero por otra parte, ya en la década de los setenta, en una publicación de Linder y colaboradores se advertía acerca de la asociación entre hemodiálisis y aterosclerosis acelerada. (1) Sin embargo, la relación existente entre la disfunción renal y el riesgo cardiovascular ha sido menos evidente hasta la actualidad, en que se ha convertido en uno de los grandes temas de atención médica. (2-4) Es así que, en 1998, un grupo de expertos de la National Kidney Foundation informaron un incremento de la mortalidad de entre 10 y 30 veces en los pacientes en diálisis al compararlos con la población general. (5) Esto motivó que el grupo de expertos recomendara que los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) se consideren pacientes con un riesgo elevado de padecer enfermedad cardiovascular (ECV). (5) Sarnak y colaboradores comentan que no sólo la ECV está asociada con ERC sino que, además, los pacientes con ERC tienen más posibilidades de fallecer por ECV asociada que por su propia patología renal de base. (6) Este riesgo relativo de mortalidad aumentado puede ser de varios cientos de veces cuando se compara la mortalidad de pacientes jóvenes de la población general y la de pacientes de la misma edad en programa de hemodiálisis. (7) Al referirse al incremento en la detección de ERC

y de ECV, Sarnak y colaboradores lo describen como una epidemia. (6) McClellan comenta que la extensión en la expectativa de vida en los países desarrollados se logró a través de la superación de varias etapas desde el siglo XIX. En primer lugar, se mejoró la alimentación de la población, luego se logró controlar las infecciones con el desarrollo de los antibióticos para, finalmente, encontrarnos en la tercera etapa donde las enfermedades crónicas son las principales causas de morbimortalidad. (5, 8)

## RIESGO CARDIOVASCULAR Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

La nueva definición de ERC (3, 9,10) no sólo tiene importancia en cuanto a la detección precoz de la ERC, sino que su diagnóstico se asocia con el mencionado riesgo de ECV; por lo tanto, distintas sociedades han incorporado las alteraciones renales en el análisis del riesgo cardiovascular de los pacientes. De este modo, la American Heart Association (AHA) agrega a la ERC en el listado de factores de riesgo para el desarrollo de ECV. Varios trabajos señalan un incremento de la prevalencia de enfermedad isquémica miocárdica, de hipertrofia del ventrículo izquierdo y de insuficiencia cardíaca congestiva en los pacientes con ERC en comparación con la observada en la población general. (9-11) Para explicar la diferencia entre la mortalidad esperada en los pacientes con ERC y la mortalidad observada (uno de los índices de mortalidad más eleva-

<sup>1</sup> Servicio de Anestesiología, Hospital Italiano de Buenos Aires

<sup>2</sup> Servicio de Nefrología, Fundació Puigvert. Barcelona, España

dos de la medicina moderna), con fines académicos, los factores de riesgo vascular de estos pacientes se han clasificado en dos grupos: tradicionales y no tradicionales.

Dentro de los factores *tradicionales* se incluyen la edad avanzada, el sexo masculino, la hipertensión, el nivel de LDL elevado, el nivel de HDL bajo, la diabetes, el tabaquismo, el sedentarismo, la menopausia, la hipertrofia del ventrículo izquierdo y la historia familiar de ECV. Dentro de los *no tradicionales* se encuentran la microalbuminuria, la hiperhomocisteinemia, la anemia, el metabolismo anormal de calcio/fósforo, las modificaciones de niveles de PTH, el tratamiento con derivados de la vitamina D, la sobrecarga del volumen del líquido extracelular, el desequilibrio electrolítico, el estrés oxidativo, la inflamación, la desnutrición, los factores trombogénicos y, por último, la alteración del balance óxido nítrico/endotelina, entre otros. (8, 12-16) Cada día aparecen nuevos factores potencialmente relacionados con la ECV en general y en particular con la asociada con la ERC. (15) Keith y colaboradores realizaron un estudio de seguimiento longitudinal de 27.998 pacientes con un índice de filtrado glomerular menor de 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> en dos determinaciones y señalaron a la hipertensión arterial, la enfermedad coronaria y la insuficiencia cardíaca congestiva como los factores prevalentemente asociados con ERC. (15) Resultados similares fueron publicados por Kundhal y colaboradores. (17) Sin embargo, aunque el riesgo relativo de la ERC *per se* disminuya ajustando el análisis estadístico multivariado a la asociación con hipertensión arterial o diabetes, por ejemplo, la ERC continúa siendo un factor de riesgo de mortalidad *independiente*. (15, 17)

### **METABOLISMO CALCIO-FÓSFORO Y RIESGO CARDIOVASCULAR**

Block y colaboradores evaluaron la tasa de mortalidad por ERC y su relación con las alteraciones en el metabolismo mineral (hiperfosfatemia, hipercalcemia e hiperparatiroidismo secundario) en 40.538 pacientes en plan de diálisis. Se realizaron análisis multivariados de riesgo relativo y análisis de regresiones proporcionales para categorías como: fósforo sérico, calcio sérico, producto fosfocálcico y valor de hormona parathormona (PTH) intacta sérica. Los autores informaron que la concentración sérica de fósforo sérico superior a 5,0 mg/dl y la de PTH superior a 600 pg/ml se asociaron significativamente con el incremento de mortalidad por ECV y de fracturas en estos pacientes. (14) Otros trabajos publicados posteriormente, pero de tipo retrospectivo, agregaron otros parámetros del metabolismo óseo para tener en cuenta además del fósforo sérico y de la PTH; ellos son los niveles elevados de producto calcio-fósforo y los valores de calcemia muy bajos. (14, 18) Esta asociación podría deberse a la relación con un aumento de la calcificación vascular en estos pacientes, (12, 13) ya sea

por mecanismos pasivos o activos, que involucra la transformación de células musculares lisas en células similares a osteoblastos. (13) En el trabajo mencionado con anterioridad de Block y colaboradores, (14) el riesgo relativo atribuible a las alteraciones del metabolismo calcio-fósforo era incluso superior al de la presencia de anemia o la infradiálisis.

### **HIPERTROFIA VENTRICULAR IZQUIERDA Y CITOCINAS**

Las dos presentaciones clínicas de la patología cardiovascular prevaleciente en pacientes con ERC son la enfermedad vascular y la hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI). En esta revisión se hace referencia a la HVI considerando los estímulos responsables de la hipertrofia del miocito. Con estudios basados en técnicas de biología molecular se demostró que la hipertrofia de los miocitos y la concentración de colágeno reconocen varios estímulos; Tarone los agrupa en dos categorías: (19)

- a) *Señales mecánicas*: por sobrecarga de volumen o de presión.
- b) *Señales neurohumorales*: angiotensina II (Ang II), factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), factor de crecimiento similar a la insulina (IGF), endotelina 1 (ET 1), citocinas y factor inhibidor de leucemia (LIF), hormona paratiroidea o parathormona (PTH), péptido relacionado con la hormona paratiroidea (PTHrp), entre otros. (19)

Dentro de las diferentes vías de señalización, el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), mediante la angiotensina II al actuar sobre los receptores tipo 1 para angiotensina, cumple un papel fundamental en el desarrollo de hipertrofia de miocitos y de fibrosis intersticial. (20)

Ardura y colaboradores publicaron recientemente experiencias preliminares en las que analizaron *in vitro* la interacción de varios estímulos entre sí: PTHrp, TGF- $\beta$ , factor de crecimiento epitelial (EGF) y factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) en la transición epitelio-mesénquima que se produce durante los procesos de fibrogénesis renal, en la que el VEGF es un potencial mediador. (21) Recientemente se ha descrito que el PTHrp podría participar en los mecanismos relacionados con la sobreexpresión de TGF- $\beta$  inducida por el incremento del nivel de glucosa en los podocitos renales. (22) Dado que el PTHrp puede estimular el TGF- $\beta$ , la p27 y el colágeno tipo IV en estas células, los autores postulan que promovería la glomerulosclerosis. (22) Este mismo grupo de trabajo describió que el PTHrp interacciona con varias vías proinflamatorias en células renales, por lo que puede ser uno de los responsables de la inflamación que se observa en el daño renal. (23) Es así que el PTHrp se interrelaciona con otros factores para el desarrollo de fibrogénesis renal, como la angiotensina II y la endotelina 1, factores que se relacionan también con la hipertrofia del miocito. El resultado de la

acción de estos factores sobre el miocito conduce a la hipertrofia ventricular izquierda y, por consiguiente, al riesgo de ECV. (24, 25)

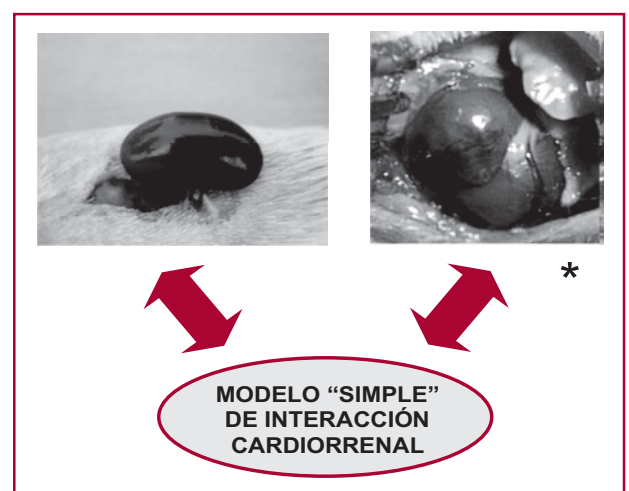
### MODELOS EXPERIMENTALES

Resulta evidente entonces que hoy en día es necesario contar con un modelo experimental en animales que nos permita estudiar el eje cardiorrenal, de forma tal que se puedan desarrollar y evaluar herramientas terapéuticas. En la literatura encontramos al menos tres modelos experimentales que analizaron el eje cardiorrenal en animales de experimentación sin manipulación genética y dos en animales *knock out*. Con respecto a los trabajos mencionados, Dikow y colaboradores publicaron un artículo en el que realizaron una nefrectomía subtotal en ratas, posteriormente realizaron la ligadura de una arteria coronaria durante 60 minutos y luego soltaron la ligadura para reperfundir durante 90 minutos. Los autores concluyeron que los animales con un grado leve de insuficiencia renal tenían menor tolerancia al infarto de miocardio y, por lo tanto, posiblemente a la isquemia, independientemente de la hipertensión, de la actividad simpática o de la retención de sal. (26) En otro trabajo, (27) sus autores realizaron una nefrectomía unilateral en ratas y luego, a la semana, se les indujo un infarto de miocardio (IM) mediante ligadura permanente de la arteria coronaria. Se dividieron en dos grupos según el tamaño de IM, para lo cual tomaron como punto de corte un valor del 20% del ventrículo izquierdo: por debajo de este valor los IM se clasificaron en leves y por encima de él en moderados. No se analizaron animales con tamaños de IM superiores al 40%. En el primer grupo experimental, la proteinuria fue de 55,5 mg/día mientras que en el segundo se incrementó a valores superiores a 124,5 mg/día, lo que demuestra una aceleración del daño renal como consecuencia de la inducción del infarto de miocardio. La presión ventricular izquierda se correlacionó con la proteinuria; los autores concluyen que el estudio de los mecanismos fisiopatológicos que desempeñan un papel en la interacción cardiorrenal serán de utilidad para el desarrollo de estrategias que tiendan a proteger tanto a los riñones como al corazón. (27) Por último, un trabajo del mismo grupo utilizó el modelo experimental de ratas con uninefrectomía más ligadura de la arteria coronaria a la semana de la cirugía como fue descrito previamente. Tras el IM, las ratas nefrectomizadas desarrollaron proteinuria en un rango variable de 20 a 507 mg/día a la semana del IM; la presión sistólica promedio fue de  $131 \pm 7$  mm Hg. La función endotelial renal, evaluada como la relajación dependiente del endotelio con dosis acumulativas de acetilcolina en vasos previamente estimulados con fenilefrina, predijo la gravedad del daño renal inducido por el IM. Los autores concluyeron que este modelo permitiría desarrollar y analizar tratamientos renoprotectores. (28) Para finalizar con la revisión de es-

tos modelos, los trabajos en animales transgénicos descriptos son dos: en uno de ellos se utilizan ratones *knock out* para la apolipoproteína E (APOE -/-), un modelo experimental de aterosclerosis acelerada en la uremia, (29) y un segundo modelo de síndrome metabólico con enfermedad renal en el que se utilizan ratones *knock out* para el receptor LDL -/-, los que son alimentados con un alto contenido de grasa. (30) Estos animales desarrollaron hiperfosfatemia y calcificación vascular; los animales con enfermedad renal crónica tuvieron peor pronóstico, pero los tratados con proteína morfogenética ósea -7 (BMP-7) presentaron una mejoría del cuadro. (30) Estos modelos de ratones *knock out* son entonces especialmente útiles para el estudio de la ECV asociada con la ERC.

En una estancia realizada en la Fundació Puigvert hemos diseñado un modelo simple en animales para poder comenzar a analizar los eventos fisiopatológicos que se desarrollan por la interacción cardiorrenal. Este modelo se resume en la Figura 1, donde se ejemplifica que en la rata se procede a desarrollar una nefrectomía de 5/6 y posteriormente un infarto de miocardio por ligadura de la arteria coronaria.

Por todo lo expuesto resulta evidente el motivo por el cual las relaciones entre el corazón y los riñones son objeto de interés creciente, pues el riñón y el corazón son órganos vasculares que además se relacionan mediante el órgano endotelial. Y es a través de estudios epidemiológicos que se evidencia que dichas relaciones parecen ser cada vez más estrechas. Más allá de la dirección en que se evalúen los efectos de diferentes grados de la ERC sobre el corazón o que, por el contrario, se evalúen los efectos del IM sobre la función renal, el desarrollo de modelos experimentales para la evaluación de los mecanismos fisiopatológicos involucrados es cada vez más necesario.



**Fig. 1.** Modelo simple de interacción cardiorrenal. Inducción quirúrgica de insuficiencia renal por ligadura de ramas de la arteria renal + nefrectomía contralateral + inducción quirúrgica de infarto de miocardio.

## SUMMARY

### Cardiovascular Disease in Patients with Chronic Renal Failure: the Cardiorenal Axis

Chronic renal disease has been associated with an increase in cardiovascular morbidity and mortality. It is currently a very frequent disorder in which calcium and phosphate metabolism and myocardial hypertrophy play an outstanding role, and it constitutes an independent risk factor for cardiovascular disease. Previous clinical studies have demonstrated the consequences of the alteration in renal function on the increase of cardiovascular risk. Patients with moderate to severe renal chronic disease have an exponential increase in cardiovascular mortality, even before developing renal failure. The present study summarizes the information of basic research on the cardiorenal axis, and establishes the need of animal models to study the factors interrelated with this axis.

**Key words >** Chronic Renal Failure - Cardiovascular Diseases - Chronic Renal Insufficiency

## BIBLIOGRAFÍA

- Lindner A, Charra B, Sherrard DJ, Scribner BH. Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 1974;290:697-01.
- Ferrer Tomas R, Jara J. Guías SEN: Riñón y Enfermedad Cardiovascular 2004;24:21-6.
- Bover J, Ortiz F, Cabezas A, Calabia J, García-Moll X, Montañés R, et al. Nuevos conceptos sobre enfermedad renal crónica y sus implicaciones. *Act Fund Puigvert*. 2004;23:176-91.
- Pérez SG, Ortiz F, Ballarín J, Bover J. Enfermedad Cardiovascular en pacientes con Enfermedad Renal Crónica: Modelo experimental para la evaluación del eje cardio-renal. *Act Fund Puigvert* 2006; 25:189-94.
- Levey AS, Beto JA, Coronado BE, Eknoyan G, Foley RN, Kasiske BL, et al. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: what do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease. *Am J Kidney Dis* 1998;32:853-906.
- Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, et al; American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. 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.
- Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. Impact of hypertension on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1996;49:1379-85.
- McClellan WM. The epidemic of renal disease what drives it and what can be done? *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:1461-4.
- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39:S1.
- 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.
- Sarnak MJ, Coronado BE, Greene T, Wang SR, Kusek JW, Beck GJ, et al. Cardiovascular disease risk factors in chronic renal insufficiency. *Clin Nephrol* 2002;57:327-35.
- Goldsmith D, Ritz E, Covic A. Vascular calcification: a stiff challenge for the nephrologist: does preventing bone disease cause arterial disease? *Kidney Int* 2004;66:1315-33.
- Goldsmith D, Ritz E, Covic A. Vascular calcification: a stiff challenge for the nephrologist: does preventing bone disease cause arterial disease? *Kidney Int* 2004;66:1315-33.
- Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2208-18.
- Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* 2004;164:659-63.
- Tonelli M, Pfeffer MA. Kidney disease and cardiovascular risk. *Annu Rev Med* 2007;58:123-39.
- Kundhal K, Lok CE. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract* 2005;101:c47-52.
- Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Regidor DL, Kovesdy CP, Kilpatrick RD, Shinaberger CS, et al. Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006;70:771-80.
- Tarone G, Lembo G. Molecular interplay between mechanical and humoral signalling in cardiac hypertrophy. *Trends Mol Med* 2003; 9:376-82.
- Schlüter KD, Wollert KC. Synchronization and integration of multiple hypertrophic pathways in the heart. *Cardiovasc Res* 2004; 63:367-72.
- Rosenkranz S. TGF-beta1 and angiotensin networking in cardiac remodeling. *Cardiovasc Res* 2004;63:423-32.
- Ardura D, López R, Sordo TL. A theoretical study of rhodium(I) catalyzed carbonylative ring expansion of aziridines to beta-lactams: crucial activation of the breaking C-N bond by hyperconjugation. *J Org Chem* 2006;71:7315-21.
- Romero M, Ortega A, Izquierdo A, Ramila D, Fernandez ME, Bover J, et al. Parathyroid hormone-related protein (PTHrP) induces hypertrophy and production of extracellular matrix proteins in podocytes, implications for diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:iv53.
- Ramila D, Ardura JA, Esbrit P. Parathyroid hormone related protein (PTHrP): A new proinflammatory factor in renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:iv553.
- Ortega A, Rámila D, Izquierdo A, González L, Barat A, Gazapo R, et al. Role of the renin-angiotensin system on the parathyroid hormone-related protein overexpression induced by nephrotoxic acute renal failure in the rat. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:939-49.
- Giannakoulas G, Karvounis H, Koliakos G, Damvopoulou T, Karamitsos T, Papadopoulos C, et al. Parathyroid hormone-related protein is reduced in severe chronic heart failure. *Peptides* 2006; 27:1894-7.
- Dikow R, Kihm LP, Zeier M, Kapitzka J, Törnig J, Amann K, et al. Increased infarct size in uremic rats: reduced ischemia tolerance? *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1530-6.
- van Dokkum RP, Eijkelkamp WB, Kluppel AC, Henning RH, van Goor H, Citgez M, et al. Myocardial infarction enhances progressive renal damage in an experimental model for cardio-renal interaction. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:3103-10.
- Ochodnický P, de Zeeuw D, Henning RH, Kluppel CA, van Dokkum RP. Endothelial function predicts the development of renal damage after combined nephrectomy and myocardial infarction. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:S49-52.
- Buzello M, Törnig J, Faulhaber J, Ehmke H, Ritz E, Amann K. The apolipoprotein e knockout mouse: a model documenting accelerated atherogenesis in uremia. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:311-6.
- Davies MR, Lund RJ, Mathew S, Hruska KA. Low turnover osteodystrophy and vascular calcification are amenable to skeletal anabolism in an animal model of chronic kidney disease and the metabolic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:917-28.