

# ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR (ECV) EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA (ERC)

*THE CARDIOVASCULAR DISEASE IN CHRONIC KIDNEY DISEASE (CKD)*

DR. RODRIGO OROZCO B. (1)

(1) Departamento de Medicina Interna. Clínica Las Condes.

Email: rorozco@clc.cl

---

## RESUMEN

*Desde la primera descripción de la asociación entre enfermedad renal crónica y enfermedad cardíaca, los estudios epidemiológicos han confirmado y extendido el conocimiento acerca de esta relación. El riesgo de enfermedad cardiovascular se incrementa al progresar la falla renal, probablemente por la suma de los factores de riesgo no tradicionales propios de la insuficiencia renal. No solamente es la patología cardiovascular más frecuente en esta población, sino que además es sub diagnosticada y sub tratada. Los pacientes y los miembros del equipo médico deben ser educados acerca de este mayor riesgo cardiovascular y de las implicancias que esto tiene en el cuidado.*

*Palabras clave: Enfermedad renal crónica, riesgo cardiovascular, patología cardiovascular, albuminuria, velocidad de filtración glomerular.*

## SUMMARY

*Since the first description of the association between chronic kidney disease and heart disease, epidemiological studies have confirmed and extended the knowledge about this association. The risk of cardiovascular disease increases with progression of renal failure, probably by the sum of nontraditional risk factors own of renal failure. Not only cardiovascular disease is more common in this population, it is also underdiagnosed and undertreated. Patients and medical staff members should be educated about the increased*

*cardiovascular risk and the implications for the care that entails.*

*Key words: Chronic kidney disease, chronic renal insufficiency, cardiovascular disease, cardiovascular risk, glomerular filtration rate, albuminuria.*

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) se clasifica según la disminución de la velocidad de filtración glomerular estimada (VFGe) y el daño renal estructural (1). Cabe destacar que puede existir una ERC con VFGe normal, si existe albuminuria. De hecho existen tres categorías de albuminuria definidas (Tabla 1).

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la principal causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes con ERC. Este riesgo cardiovascular elevado comienza en etapas iniciales de ERC, antes de que se desarrolle la insuficiencia renal avanzada. La reducción de la VFGe es un predictor independiente, potente y graduado, de morbi-mortalidad cardiovascular y mortalidad de cualquier causa (Figura 1) (2). Aún grados leves de disfunción renal, indicados por la albuminuria, aumentan el riesgo cardiovascular, porque reflejan la salud micro vascular, incluyendo la función endotelial (3). Existe además una asociación potente entre la albuminuria y los otros factores tradicionales de riesgo cardiovascular (4). Es conocido que los pacientes con una ERC etapa 5 tienen una elevada probabilidad de muerte prematura, principalmente debida a complicaciones cardiovasculares. Sin embargo no debemos olvidar que la mayoría

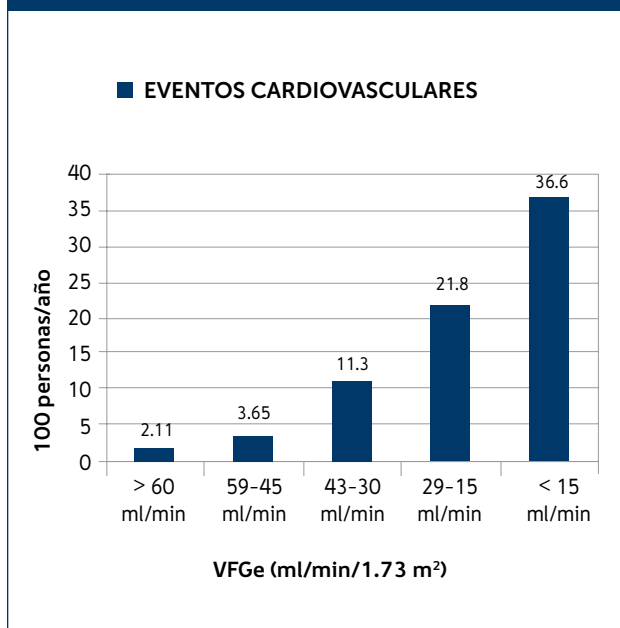
**TABLA 1. CLASIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA SEGÚN A) EL NIVEL DE LA VELOCIDAD DE FILTRACIÓN GLOMERULAR ESTIMADA (VFG<sub>e</sub>) Y SU PREVALENCIA DE LAS DISTINTAS ETAPAS EN LA POBLACIÓN DE EE.UU. (ENCUESTA NHANES) Y B) SEGÚN NIVELES DE ALBUMINURIA**

<b>A</b>			
ETAPAS	DESCRIPCIÓN	VFG <sub>e</sub> (ML/MIN/1.73 M <sup>2</sup> )	PREVALENCIA EN EE.UU. (% POBLACIÓN)
1	Daño renal estructural con una filtración glomerular normal o elevada	> 90 ml/min	3.3%
2	Daño renal estructural con una filtración glomerular levemente reducida	60-89 ml/min	3.0%
3	Daño renal con una filtración glomerular moderadamente reducida	30-59 ml/min	6.2%
4	Daño renal con una filtración glomerular severamente reducida	15-29 ml/min	0.4%
5	Falla renal	< 15 ml/min	0.1%

<b>B</b>			
CATEGORÍAS	TÉRMINOS	ALBUMINURIA EN ORINA DE 24 HORAS	RELACIÓN EN ORINA ALBÚMINA/CREATININA
<b>A1</b>	Normal a levemente elevada	< 30 mg	< 30 mg/gr
<b>A2</b>	Moderadamente elevada	30-300 mg	30-300 mg/gr
<b>A3</b>	Muy elevada (incluye síndrome nefrótico)	> 300 mg	> 300 mg/gr

Ref (1)

**FIGURA 1. RIESGO DE MUERTE CARDIOVASCULAR SEGÚN EL NIVEL DE VELOCIDAD DE FILTRACIÓN GLOMERULAR ESTIMADA (VFG<sub>e</sub>)**



Ref (1)

de los pacientes con ERC no se encuentra en diálisis. Los pacientes con una VFG<sub>e</sub> entre 15 y 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> tienen una probabilidad de morir mucho mayor a la de progresar a una ERC etapa 5, reflejando la carga de la enfermedad cardiovascular en esta población (5). Por este motivo la estrategia más eficaz para reducir la morbi-mortalidad cardiovascular en ERC es apuntar las medidas terapéuticas y preventivas a los pacientes con una ERC inicial, antes de que la enfermedad renal progrese a etapas más avanzadas. Al igual que en la enfermedad vascular oclusiva ateromatosa, los pacientes con ERC tienen una vasculopatía generalizada, con otras características asociadas como hipertrofia ventricular izquierda (HVI), calcificaciones vasculares y rigidez arterial. En la ERC existen factores de riesgo específicos a esta población, que operan en suma con los factores de riesgo tradicionales. Desafortunadamente los pacientes con ERC son excluidos de los grandes estudios de ECV, o la función renal no es bien descrita, lo que impide aplicar en forma correcta las terapias basadas en la evidencia y fomenta cierto nihilismo terapéutico en los médicos que tratan a esta población (6).

Esta monografía pretende describir la epidemiología, fisiopatología, elementos clínicos y diagnósticos relevantes y finalmente aspectos terapéuticos y preventivos de la patología cardiovascular en esta población.

**EPIDEMIOLOGÍA**

**Prevalencia de las complicaciones cardiovasculares en ERC:**

La interpretación de los estudios epidemiológicos en ERC es problemática, debido a la dificultad en definir la causa de muerte, la menor especificidad de los síntomas (Ej. angina) y la distinta patogenia de la muerte súbita entre otros factores. Se estima que la mortalidad cardiovascular es dos veces superior en sujetos con ERC etapa 3 (VFGe entre 30 y 60 ml/min) y tres veces superior en etapa 4 (VFGe entre 15 y 30 ml/min), en comparación con la población con función renal normal. En el caso de la albuminuria, no existe un umbral que prediga un mayor riesgo cardiovascular, ya que la curva es lineal desde valores en el rango normal. Una amplia variedad de complicaciones cardiovasculares específicas se asocian al deterioro de la función renal. El riesgo de insuficiencia cardiaca es el doble cuando la VFGe es < de 60 ml/min, así de igual forma aumentan el riesgo de cardiopatía coronaria, fibrilación auricular, accidente vascular encefálico y enfermedad vascular periférica. Este riesgo elevado es independiente de la edad, la etnia y el sexo de los sujetos. Inicialmente se pensaba que este riesgo cardiovascular aumentado se debía a que la ERC era causada principalmente por hipertensión arterial y diabetes mellitus. Sin embargo los meta-análisis demostraron que la VFGe reducida y la albuminuria son factores de riesgo independientes de la hipertensión y la diabetes. La prevalencia de hipertensión arterial (HTA) aumenta al caer la VFGe, estimándose que el 80% de los pacientes con ERC etapa 5 son hipertensos y el 75% tiene una HVI. Los factores que contribuyen a la HVI son la HTA, la anemia, la rigidez arterial y la hipervolemia. Los episodios de insuficiencia cardiaca congestiva son frecuentes y se asocian a una disfunción diastólica más que sistólica y a congestión circulatoria. Aunque la cardiopatía coronaria es frecuente en estos pacientes, causa solamente un 13% de las muertes en pacientes con ERC etapa 5, siendo el 69% de las muertes cardiovasculares

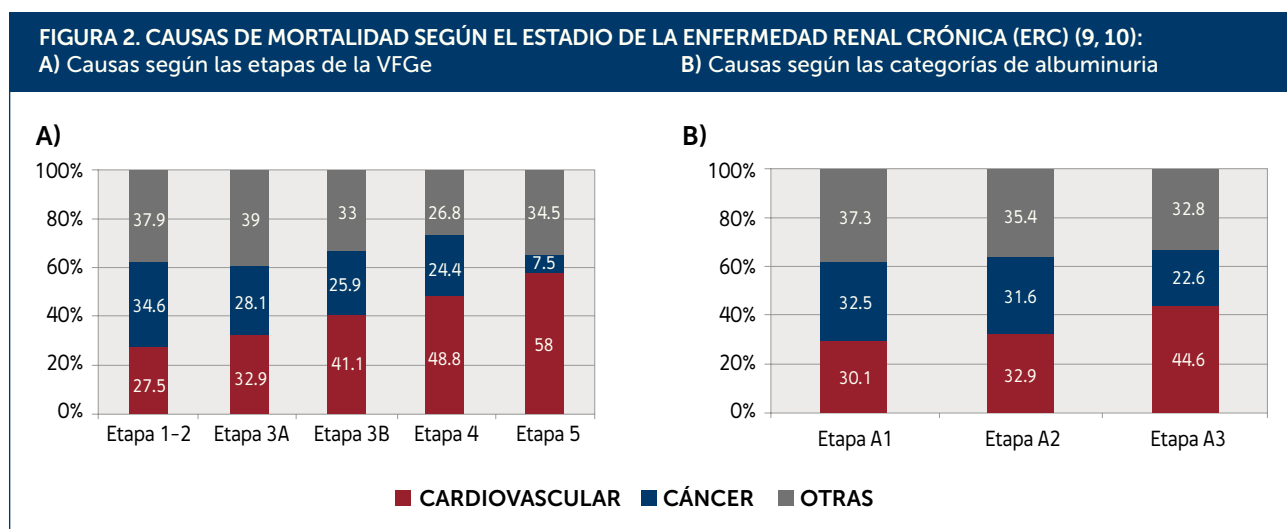
atribuidas a episodios de arritmia (7). La fibrilación auricular “de novo” aparece en los pacientes ancianos en diálisis a una tasa de 15% por año, con una mortalidad de 59% en el primer año post episodio (8).

**Carga de enfermedad cardiovascular:**

Los estudios epidemiológicos hechos en Taiwán y Canadá mostraron una significativa menor expectativa de vida en los pacientes con ERC (9, 10). Por ejemplo, un sujeto de 30 años, con una ERC etapa 3 o 4, tiene una menor expectativa de vida de entre 17 a 25 años, comparado con sujetos con una función renal normal. De la misma forma, un sujeto de 30 años con albuminuria entre 30-300 mg/día o > 300 mg/día tiene una menor expectativa de vida entre 10 a 18 años, comparado con un sujeto sin albuminuria. La principal causa de muerte es cardiovascular y esta proporción aumenta al caer la VFGe (Figura 2). Los estudios citados evidencian que entre el 60 a 70% de las muertes son por causa cardiovascular en sujetos con una VFGe reducida, comparado al 22-28% cuando la función renal es normal. Es importante destacar que en pacientes con una VFGe reducida en forma moderada (etapa 3), el riesgo de muerte cardiovascular es mayor al de progresar a la insuficiencia renal terminal. Solo cuando la VFG es < 30 ml/min (etapa 4) estos riesgos se equiparan. Estos datos indican que la verdadera carga de enfermedad en pacientes con ERC está relacionada con el aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular y no con el riesgo de llegar a la insuficiencia renal que requiera de una terapia de reemplazo renal.

**Predicción de riesgo CV:**

El propósito de una escala de predicción de riesgo CV es identificar una población de alto riesgo CV, que se beneficie de intervenciones preventivas. La tradicional escala de predicción de Framingham no es precisa en estos pacientes, ya que subestima



el riesgo de ECV en esta población. Las guías clínicas (KDIGO) basadas en meta-análisis colaborativos han desarrollado una escala de riesgo cardiovascular estratificada según VFGe y albuminuria (Tabla 2) (1).

#### Epidemiología reversa:

El concepto de “epidemiología reversa” se basa en la observación paradójica de que la asociación entre los factores tradicionales (hipercolesterolemia, hipertensión y obesidad) con el pronóstico, incluida mortalidad cardiovascular, no existe o puede ser incluso opuesta en la población con ERC (11). Sin embargo, este es un mal término y se prefiere el de “epidemiología confundida”, ya que no se debe confundir causalidad con asociación. Se piensa que este fenómeno epidemiológico se puede explicar por la subpoblación de pacientes con inflamación y/o desnutrición, que presentan un mal pronóstico de sobrevida.

#### TIPOS DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

La enfermedad cardiovascular en esta población tiene una variedad de expresiones clínicas, como la arterioesclerosis, la miocardiopatía y las valvulopatías, entre otras. Las manifestaciones clínicas en estos pacientes son muchas veces una interacción de estas distintas patologías cardiovasculares. Podemos dividir estas patologías en dos: el compromiso arterial y el compromiso cardíaco. El compromiso arterial se caracteriza por aumento del grosor de la pared arterial, rigidez arterial, disfunción endotelial y calcificación arterial. Las alteraciones cardíacas son las siguientes: alteraciones estructurales cardíacas (cambios en la geometría del ventrículo izquierdo), alteraciones ultraestructurales, cambios en la función del ventrículo izquierdo, enfermedad valvular y defectos en la conducción. Cabe destacar la diferencia entre la aterosclerosis y la arteriosclerosis. La aterosclerosis es una enfermedad oclusiva de la vasculatura, que ocurre por la formación de placas ricas en lípidos

**TABLA 2. RIESGOS RELATIVOS DE MORTALIDAD GLOBAL (A) Y CARDIOVASCULAR (B) BASADOS EN LA VELOCIDAD DE FILTRACIÓN GLOMERULAR ESTIMADA (VFGe) Y LA ALBUMINURIA (1)**

<b>A) MORTALIDAD GLOBAL</b>			
<b>RIESGO RELATIVO</b>	<b>ALBUMINURIA 10-29 MG/DÍA</b>	<b>ALBUMINURIA 30-300 MG/DÍA</b>	<b>ALBUMINURIA &gt;300 MG/DÍA</b>
VFGe 90-100 ml/min	Ref	1.5	3.1
VFGe 60-89 ml/min	1.4	1.8	2.7
VFGe 45-59 ml/min	1.7	2.2	3.6
VFGe 30-44 ml/min	2.3	3.3	4.9
VFGe 15-29 ml/min	3.6	4.7	6.6

<b>B) MORTALIDAD CARDIOVASCULAR</b>			
<b>RIESGO RELATIVO</b>	<b>ALBUMINURIA 10-29 MG/DÍA</b>	<b>ALBUMINURIA 30-300 MG/DÍA</b>	<b>ALBUMINURIA &gt;300 MG/DÍA</b>
VFGe 90-100 ml/min	Ref	1.6	3.7
VFGe 60-89 ml/min	1.4	2.0	4.1
VFGe 45-59 ml/min	2.2	2.8	4.3
VFGe 30-44 ml/min	2.7	3.4	5.2
VFGe 15-29 ml/min	7.9	4.8	8.1

Ref (1)

en la capa íntima, con o sin calcificación. La arteriosclerosis es un remodelamiento no oclusivo de la vasculatura, con pérdida de las propiedades elásticas de la arteria. Ambas condiciones pueden manifestarse por cardiopatía isquémica e insuficiencia cardíaca. Los pacientes con ERC desarrollan ambos tipos de daño arterial.

## ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo tradicionales son los principales causantes de la mortalidad cardiovascular en pacientes ancianos con ERC etapa 2 o 3. En pacientes con ERC etapa 4 se suman factores de riesgo cardiovasculares específicos y relacionados a la uremia. A su vez los factores de riesgo tradicionales pueden causar y/o acelerar la progresión de la ERC. La relación de estos factores causa múltiples interacciones entre la ERC y la ECV, así como con los factores de protección cardiovascular (Figura 3).

### 1) Factores de riesgo tradicionales:

#### Edad, sexo y tabaco

La edad promedio de inicio de la diálisis en USA es de 63 años, cuando la ECV es frecuente. El aumento de la mortalidad cardiovascular depende de la reducción de la VFGe y la presencia de albuminuria, factores que fueron independientes de la edad. Cabe destacar que el tabaco aumenta un 52% el riesgo de muerte en los pacientes en diálisis, así como los riesgos de insuficiencia cardíaca y enfermedad vascular oclusiva (12).

#### Diabetes Mellitus (DM):

La diabetes es la causa principal (40-45% de los casos) de ERC etapa 5 en EE.UU. y Chile. La mayoría de estos pacientes presenta

múltiples factores de riesgo cardiovascular y una elevada mortalidad. En la población de dializados la DM es un factor de riesgo independiente de cardiopatía coronaria, insuficiencia cardíaca y mortalidad global. En etapas iniciales de ERC, la diabetes es también un factor de riesgo CV y además de riesgo de albuminuria y deterioro de la función renal.

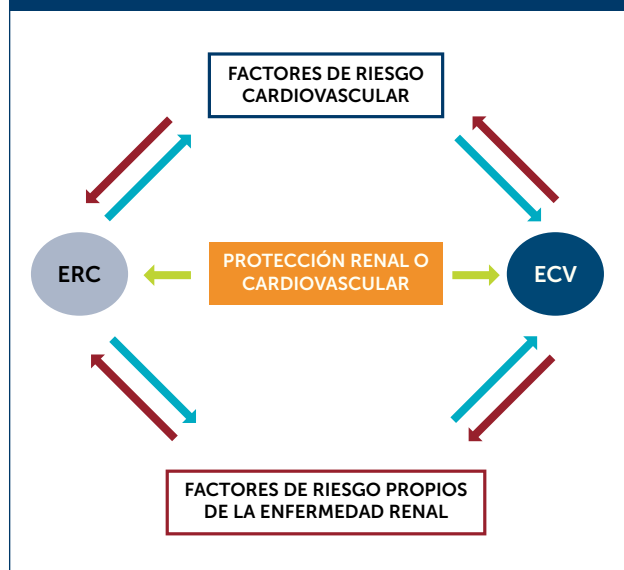
#### Hipertensión arterial (HTA):

A pesar de que la HTA es muy frecuente en ERC (80% en etapas 3-4), solamente una minoría de los sujetos es consciente de ella y logra un control adecuado de las cifras de presión arterial. Los estudios clínicos se han centrado más en retardar la progresión de la ERC y menos en reducir las complicaciones cardiovasculares. Cabe destacar que la progresión de la ERC por una HTA no bien controlada acarreará el consiguiente mayor riesgo CV al disminuir la VFGe y aumentar la albuminuria. La HTA sistólica aislada con una presión de pulso elevada es el fenotipo más común de la población en diálisis, relacionado con la esclerosis de la capa media y la consecuente rigidez arterial. Estas alteraciones se acompañan de disfunción progresiva del ventrículo izquierdo, insuficiencia cardíaca congestiva, reducción de la presión arterial diastólica y mayor mortalidad CV. En los pacientes en diálisis, la relación entre la presión arterial y mortalidad es una curva en forma de U. El riesgo de eventos y mortalidad CV aumentan cuando la presión arterial sistólica es  $> 180$  mmHg y también cuando es  $< 110$  mmHg. En el rango entre estas dos cifras no existen diferencias pronósticas, a diferencia de la población general. Existen varias explicaciones posibles a esta observación: la presión arterial sistólica en rango bajo identifica pacientes con miocardiopatía, insuficiencia cardíaca y desnutrición o se asocia a mayor probabilidad de eventos de hipotensión durante la sesión de diálisis y el consecuente riesgo de isquemia. La presión arterial media y diastólica bajas predicen un mayor riesgo de mortalidad temprana, mientras que la HTA sistólica y la presión de pulso elevada representan un mayor riesgo a mediano y largo plazo. Un riesgo oculto de la HTA en la ERC es la alta frecuencia de pacientes sin "dip" nocturno, especialmente cuando se asocia a la apnea obstructiva del sueño (SAHOS).

#### Hipertrofia ventricular izquierda (HVI):

La HVI es frecuente en la ERC, con una prevalencia de un 30% en etapa 3 hasta un 70% en etapa 5 (13). Tienen un papel fundamental en el desarrollo de la hipertrofia ventricular izquierda, que conduce a una reserva coronaria reducida, además de la hipertensión arterial, la anemia renal y el aumento de la rigidez vascular. Esto último podría agravarse por la reducción de la densidad de los capilares cardíacos y la deficiente respuesta vasodilatadora coronaria en la ERC. La expresión de la óxido nítrico sintetasa endotelial está inhibida, lo que sugiere un posible mecanismo para explicar la disfunción endotelial coronaria en las primeras etapas de la ERC. Histológicamente, la hipertrofia ventricular izquierda en la ERC se caracteriza por fibrosis miocárdica, que se piensa afecta la contractilidad. La alta prevalencia de hipertrofia

**FIGURA 3. INTERACCIONES CRUZADAS ENTRE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA (ERC) Y LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR (ECV)**



ventricular izquierda, con su riesgo asociado de alteraciones del ritmo cardíaco, podría explicar en parte por qué la prevalencia de muerte súbita cardíaca es mayor en estos pacientes.

#### **Dislipidemia:**

En los sujetos con ERC la relación entre hipercolesterolemia y ECV es más débil, porque algunas alteraciones cardiovasculares mayores, como la miocardiopatía y la arterioesclerosis, son menos dependientes de la dislipidemia que de otros factores propios de la ERC. Paradójicamente en los dializados los niveles bajos de colesterol se asocian a un peor pronóstico, explicado por la inflamación y desnutrición de estos sujetos. Esto se evidencia al ajustar la curva de mortalidad por los niveles de proteína C reactiva (PCR): se observa que los dializados sin inflamación tienen una curva de colesterol-mortalidad similar a la población general. La ERC se acompaña de alteraciones de los lípidos sanguíneos, adquiriendo los pacientes un perfil más aterogénico (Tabla 3). El colesterol HDL además de estar reducido, en el medio urémico sufre cambios moleculares que lo hacen perder su acción anti-inflamatoria.

#### **Resistencia a la insulina:**

Los pacientes con ERC presentan con mucha frecuencia las características del síndrome metabólico (dislipidemia, HTA, disfunción endotelial). La resistencia a la insulina es un factor demostrado de riesgo cardiovascular en pacientes dializados, pero su contribución en la ERC pre diálisis es incierta.

#### **2) Factores de riesgo no tradicionales:**

Varios estudios poblacionales han mostrado que la ERC, aún en grados leves, es un factor de riesgo independiente de ECV, y similar en magnitud a la HTA o DM (14, 15). El ambiente urémico puede afectar tanto la calidad como la cantidad de las placas ateroscleróticas. Las lesiones coronarias en pacientes nefrópatas, comparadas con los controles sin enfermedad renal, se caracterizan por aumento de la capa media, infiltración y activación de los macrófagos y marcada calcificación vascular. Los mecanismos

por los cuales esto se produce se desconocen, sin embargo es posible relacionarlo a factores no tradicionales presentes en la falla renal, como el estrés oxidativo, inflamación, calcificación vascular y productos avanzados de glicosilación. Por otra parte, cabe destacar que el riñón normal produce sustancias anti-aterogénicas, como la renalasa, que regula la presión arterial y la función cardíaca.

#### **Estrés oxidativo:**

El estrés oxidativo ha sido propuesto como un mecanismo que unifica los factores de riesgo tradicionales con los propios de la ERC (16). La producción aumentada de especies reactivas del oxígeno en la pared vascular, es una característica distintiva de la aterosclerosis. La ERC, especialmente en etapas avanzadas, es un estado pro-oxidativo, por la menor actividad de los sistemas antioxidantes y la mayor actividad de las vías pro-oxidantes. Se describen varias potenciales vías de estrés oxidativo en la ERC: desnutrición, productos bacterianos en el líquido de diálisis, interacción con la membrana de diálisis y pérdida de antioxidantes. Esta combinación de mayor estrés oxidativo y menor actividad anti-oxidante hace a esta población especialmente vulnerable a las secuelas del daño oxidativo.

#### **Inflamación:**

Los pacientes en diálisis mantienen un estado de inflamación crónica. Los biomarcadores clásicos de inflamación, como PCR o IL-6 elevadas, son predictores de mortalidad en estos pacientes. Al igual que en la población general, se desconoce si la respuesta de fase aguda refleja solamente una enfermedad aterosclerótica ya establecida o se relaciona a la iniciación y progresión de la aterosclerosis. Algunos de los biomarcadores descritos, como IL-6 y TNF $\alpha$ , tienen propiedades pro-aterogénicas.

#### **Óxido nítrico y disfunción endotelial:**

La disfunción endotelial es una característica prominente de la ERC y los biomarcadores de esta se asocian a mayor mortalidad en esta

**TABLA 3. ANORMALIDADES LIPÍDICAS EN LAS DISTINTAS PRESENTACIONES DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA**

ESTADIO DE LA ENFERMEDAD RENAL	Colesterol total	HDL	LDL	Triglicéridos
<b>Sd. nefrótico</b>	↑↑↑	↓	↑↑	↑
<b>ERC etapa 3-4</b>	sin cambio	↓	sin cambio	↑↑
<b>Hemodiálisis</b>	sin cambio	↓	sin cambio	↑↑
<b>Peritoneodiálisis</b>	↑	↓	↑	↑
<b>Trasplante</b>	↑↑	sin cambio	↑	↑

población. Las razones para esta disfunción son varias: estrés oxidativo, inflamación, elevación de ADMA, hipertensión, dislipidemia e hiperglicemia. La producción adecuada de óxido nítrico (NO) es vital para mantener la regulación vascular local y la función endotelial. En sujetos con ERC la producción de NO está reducida, en parte por la inhibición de la óxido nítrico sintetasa (NOS) causada por los niveles elevados de la dimetilarginina asimétrica (ADMA). Este aumento en los niveles de ADMA se debe a una menor actividad de la enzima que la degrada cuando existe falla renal (17). El aumento del ADMA inhibe la producción de óxido nítrico, reduce el gasto cardíaco, aumenta la resistencia vascular periférica, aumenta la proteinuria y la presión arterial sistémica y glomerular. Estas alteraciones llevan a su vez a mayor falla renal y menor biodisponibilidad de NO, formándose un círculo vicioso de gran relevancia fisiopatológica. Cabe destacar que además los pacientes nefrópatas poseen menor capacidad de reparación endotelial, al tener menor número o función de las células progenitoras endoteliales en la médula ósea.

#### Anemia:

En la ERC, la anemia es una causa principal de HVI y dilatación del ventrículo izquierdo. Aunque la corrección de la anemia con el uso de eritropoyetina ayuda a la regresión de la HVI, la normalización de la hemoglobina con estos agentes puede asociarse a mayor riesgo cardiovascular.

#### Hiperparatiroidismo 2º y metabolismo mineral:

Las alteraciones en el metabolismo del calcio y fósforo, producidas ya desde la etapa 3 de ERC, aceleran la aterosclerosis calcificante de estos sujetos. Los niveles elevados de fosfemia se asocian a mayor riesgo de mortalidad en forma mucho más significativa que

los niveles de calcio u hormona paratiroidea (18). Cabe destacar, que al igual que ocurre con otros factores de riesgo no tradicionales, los estudios no han logrado mostrar causalidad.

#### Calcificaciones vasculares:

La calcificación arterial, especialmente de la túnica media, es mucho más común en sujetos con ERC que en la población general. Las calcificaciones vasculares pueden afectar cualquier estructura del árbol vascular. La calcificación de la túnica media arterial causa rigidez y aumento de la presión de pulso. En los pacientes en diálisis, la calcificación valvular afecta preferentemente a las válvulas aorta y mitral. La calcificación arterial puede ser extensa y precoz en esta población (19). Los factores fisiopatológicos relacionados a estas calcificaciones no han sido dilucidados en los estudios clínicos, pero probablemente incluyen una menor actividad de factores inhibidores de calcificación (Ej. Fetuina-A, proteína de matriz Gla), aumento de promotores (Ej. Hiperfosfemia), producto calcio x fósforo elevado, hormona paratiroidea y leptina.

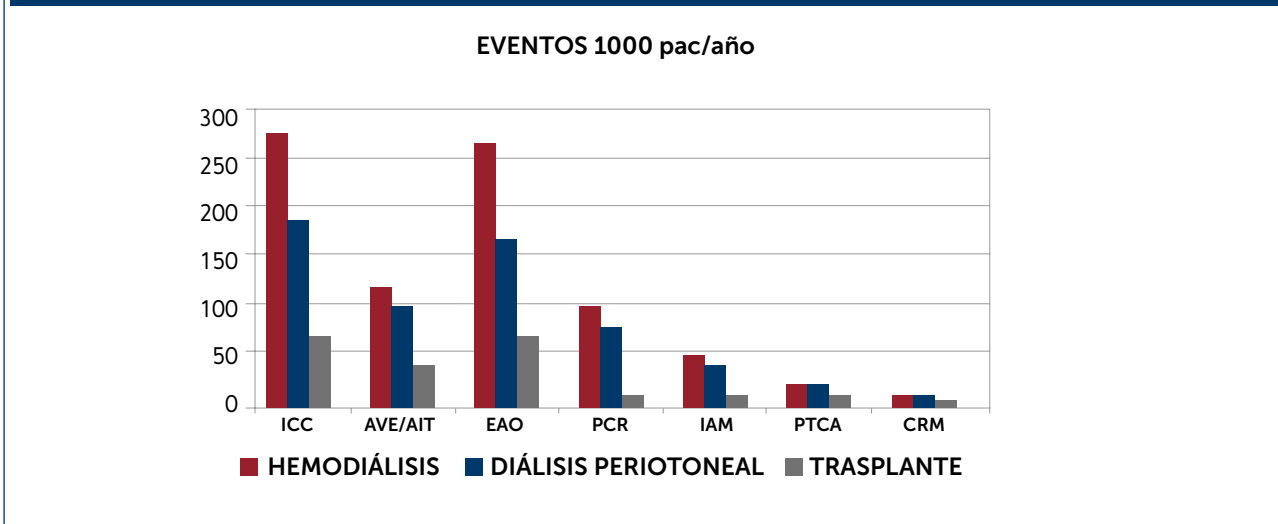
#### Productos avanzados de glicosilación:

Los productos avanzados de glicosilación se acumulan en falla renal por estrés oxidativo, glicosilación no enzimática y menor aclaramiento de sus precursores. Son responsables del estrés oxidativo, inflamatorio y metabólico. Se desconoce si su inhibición pudiera reducir los eventos cardiovasculares, progresión o mortalidad en ERC.

#### Modalidad de diálisis

Se desconoce si existe una real diferencia en el pronóstico cardiovascular entre las modalidades de diálisis (hemodiálisis vs. peritoneo diálisis) (20). En la Figura 4 se grafican la frecuencia de las

**FIGURA 4. TASA DE EVENTOS SEGÚN CATEGORÍAS DIAGNÓSTICAS Y DE INTERVENCIONES CARDIOVASCULARES, SEGÚN LA MODALIDAD DE REEMPLAZO DE LA FUNCIÓN RENAL**



ICC: insuficiencia cardíaca congestiva, AVE/AIT: accidente vascular encefálico y accidente isquémico transitorio, EAO: enfermedad arterial oclusiva, PCR: paro cardíaco, IAM: infarto agudo al miocardio, PTCA: angioplastia coronaria percutánea, CRM: cirugía de revascularización miocárdica.

distintas presentaciones clínicas, los estudios diagnósticos y las intervenciones terapéuticas según las distintas modalidades de tratamiento de la ERC avanzada (hemodiálisis, peritoneo-diálisis y trasplante).

### HISTORIA NATURAL Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En la Figura 5 podemos apreciar la elevada frecuencia de las complicaciones cardiovasculares principales, en los pacientes adultos mayores, con y sin ERC.

#### Dolor torácico, cardiopatía coronaria e infarto al miocardio:

El pronóstico de un paciente con ERC, especialmente en diálisis, que sufre un infarto es mucho peor que en la población general. Se plantea que esto se debe a un sub-diagnóstico, por las presentaciones clínicas atípicas, y el menor uso de exámenes diagnósticos e intervenciones terapéuticas, por el temor a los efectos adversos en esta población. Un estudio colaborativo de infarto miocárdico en pacientes en diálisis demostró: mayor probabilidad de un diagnóstico incorrecto de su síndrome coronario agudo, menor prevalencia de dolor torácico, menor frecuencia de elevación del segmento ST, menor probabilidad de ser elegidos y de recibir terapias de reperfusión coronaria y mayor posibilidad de muerte intrahospitalaria, especialmente de muerte súbita (21). Estos hallazgos son similares en etapas más leves de la ERC y se correlacionan al nivel de la VFGe.

Los clínicos deben ser plenamente conscientes de las presentaciones atípicas del síndrome coronario agudo en pacientes con

ERC, para evitar el sub-diagnóstico de eventos cardiovasculares potencialmente mortales. Esta consideración es especialmente relevante, ya que los pacientes con estadios 3-5 de ERC tienen tasas notablemente superiores y un peor pronóstico, que los individuos sin ERC, derivado de las comorbilidades, de los trastornos de conducción y de los infartos anteriores.

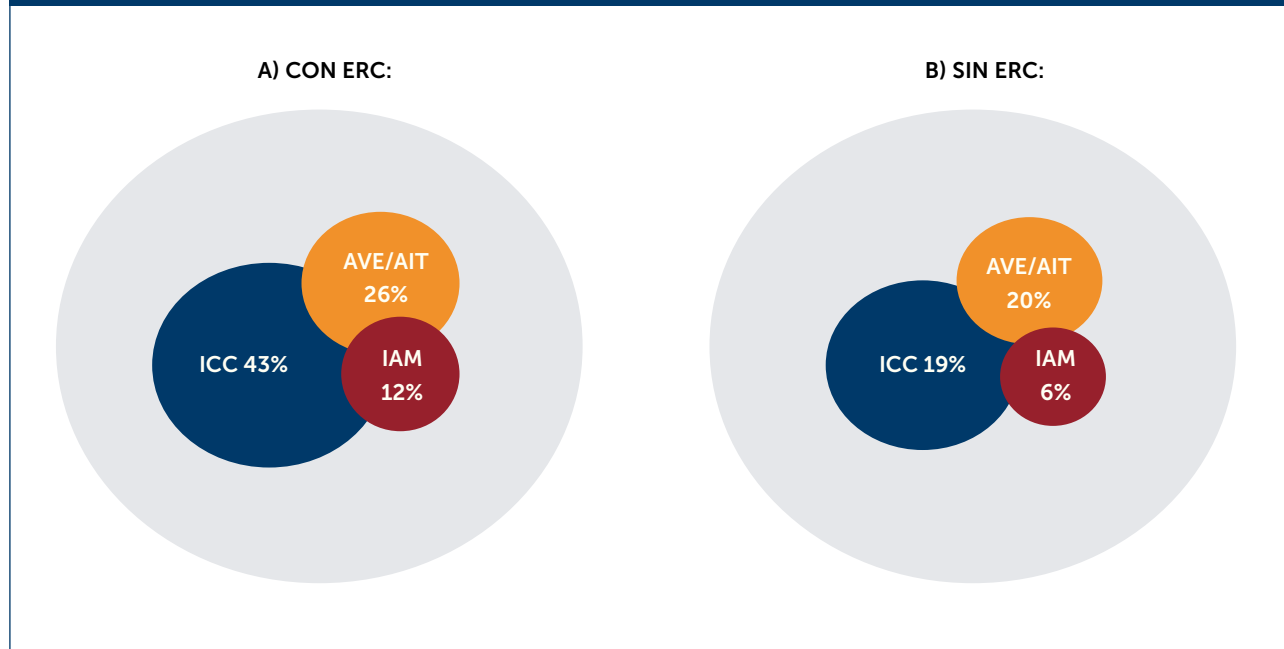
#### Enfermedad arterial oclusiva:

Se estima que un 25% de los pacientes con ERC etapa 3-4 y un 50% de los dializados tienen una enfermedad arterial oclusiva. El riesgo de enfermedad arterial periférica en dializados, es mayor en pacientes diabéticos y con enfermedad aterosclerótica preexistente. Se relaciona al tiempo en diálisis, hipoalbuminemia, nivel bajo de hormona paratiroidea y presión arterial diastólica pre-diálisis baja. Existen al igual que en el infarto miocárdico un sub diagnóstico y tratamiento (22). Esta población tiene un alto riesgo de amputaciones, llegando a un 13% de los pacientes incidentes en diálisis. No existen estudios clínicos randomizados en esta población, por lo que las decisiones acerca del estudio y tratamiento deben ser individualizadas y efectuadas por un equipo multidisciplinario.

#### Enfermedad cerebrovascular y fibrilación auricular:

Las alteraciones cognitivas son muy frecuentes en la ERC, y se estima que su prevalencia aumenta 10% cada 10 ml de filtración que cae la VFGe por debajo de los 60 ml/min (23). Los pacientes en diálisis tienen un riesgo, ajustado por edad, 6 veces superior de accidente vascular encefálico (AVE) que la población general.

FIGURA 5. DIFERENCIAS DE PREVALENCIA DE LAS DISTINTAS PATOLOGÍAS CARDIOVASCULARES EN PACIENTES CON O SIN ERC (MAYORES DE 66 AÑOS)





La tasa de hospitalización es de 48/1000 pacientes/año, siendo el 11% de estas por accidentes vasculares encefálicos de tipo hemorrágico. Este riesgo es especialmente elevado durante los primeros 12 meses de iniciada la diálisis (24). La fibrilación auricular (FA) es la arritmia más frecuente en pacientes con ERC. Su prevalencia llega al 15-20% en los pacientes dializados y se asocia a una alta tasa de accidente vascular encefálico. La incidencia de FA es alta en pacientes adultos mayores que inician diálisis. Los pacientes con FA y ERC etapa 3 tratados con warfarina tienen un menor riesgo de embolia y accidente vascular isquémico. En cambio, la prevención primaria de AVE con warfarina en pacientes con ERC etapa 5 y FA es controversial, dado los estudios observacionales que han sugerido daño (25). Si está indicada en estos pacientes la prevención secundaria de AVE con warfarina.

#### **Remodelamiento e hipertrofia ventricular izquierda (HVI):**

La HVI es un factor de riesgo potente de mortalidad en ERC etapa 5, dado que se asocia a un mayor riesgo de muerte súbita (60%) y de AVE (2 veces). Esta HVI se produce en etapas iniciales de la ERC. La hipertensión y rigidez arterial causan HVI concéntrica y la sobrecarga de volumen causa HVI excéntrica. La dilatación ventricular es de muy mal pronóstico y se relaciona a una HVI severa, daño isquémico difuso, sobrecarga de volumen recurrente y en ocasiones a una fistula arterio-venosa hiperdinámica. El término de "miocardiopatía urémica" es equívoco y es mejor el de "miocardiopatía de la ERC avanzada". Esto porque los estudios han mostrado que la HVI es frecuente aún en pacientes con ERC pre-diálisis (etapas 3 y 4) (26). El inicio de la hemodiálisis se puede acompañar de injurias miocárdicas repetidas, que se traducen en una reducción global o segmentaria de la función ventricular. Este "atontamiento" miocárdico se puede producir aún en pacientes pediátricos, los que nos demuestra que no se requiere de la obstrucción de las arterias coronarias principales para que se produzca esta complicación.

#### **Sobrecarga de volumen:**

La hipervolemia persistente de estos sujetos causa hipertensión arterial, HVI, dilatación ventricular, congestión y edema pulmonar agudo, entre otras complicaciones (27). Aunque también puede ser asintomática. Cuando el paciente logra alcanzar su "peso seco", estas complicaciones disminuyen, aunque puede existir un periodo de desfase antes de la mejoría, llamado fase de latencia.

#### **Pericarditis:**

La pericarditis asociada a un síndrome urémico no tratado es rara en la actualidad y responde al inicio de la diálisis. La pericarditis asociada a diálisis se relaciona a enfermedades intercurrentes (Ej. infecciones virales), sub-diálisis (Ej. acceso vascular disfuncional) y enfermedades sistémicas (Ej. Lupus eritematoso). Las manifestaciones clínicas pueden ser variadas: dolor torácico, fiebre, tos, frotos pericárdicos, cardiomegalia en la radiografía de tórax e inestabilidad hemodinámica durante la sesión de diálisis. Por otro

lado, las alteraciones eléctricas son menos prevalentes dado que la inflamación epicárdica es mínima o ausente. La sospecha clínica debe motivar la realización urgente de un ecocardiograma. En caso de derrames que causen compromiso hemodinámico (taponamiento) o sean de gran magnitud, se indica la punción pericárdica o el drenaje quirúrgico. La hemodiálisis intensiva es útil en casos de pericarditis urémica o sub-diálisis (28).

#### **Cardiopatía valvular y endocarditis infecciosa:**

La tasa de progresión de la estenosis cálcica de la válvula aórtica es 3 veces superior en los dializados comparados con la población general (29). Aunque la prevalencia global es similar a la población general, la cardiopatía valvular ocurre 10 a 20 años antes. El seguimiento ecocardiográfico debe ser anual en aquellos pacientes en diálisis que sean asintomáticos, pero con un área valvular < a 1 cm<sup>2</sup>. Las manifestaciones clínicas son angina, hipotensión en diálisis, insuficiencia cardíaca y síncope. Si bien la cirugía valvular es de alto riesgo en esta población, el pronóstico es mucho peor si una cirugía indicada no se realiza o si se hace de emergencia. El reemplazo valvular en dializados ya sea con válvulas mecánicas o biológicas, no ofrece diferencias en cuanto a sobrevida (30).

La presencia de catéteres para hemodiálisis, sean temporales o semi-permanentes, es una fuente de infección, con bacteremias y endocarditis secundarias. La mayoría de las endocarditis en diálisis son causadas por bacterias gram positivas, especialmente estafilococo aureus. La válvulas más afectadas son primero la mitral y luego la válvula aórtica. A pesar de la terapia, el pronóstico de un paciente en diálisis con endocarditis es malo, por una alta mortalidad intrahospitalaria y una baja sobrevida a un año. Las indicaciones de cirugía son las mismas a las de la población general.

#### **Muerte súbita:**

Los registros de diálisis muestran que un 25% de todas las muertes y 2/3 de las muertes cardiovasculares son atribuibles a arritmias. A diferencia de la población general estas muertes súbitas no se asocian a la cardiopatía coronaria como factor principal. Esto queda demostrado al observar el nulo efecto de las estatinas y el menor efecto de la revascularización miocárdica en reducir esta complicación. Los factores que probablemente influyen en ERC son: la HVI, las variaciones rápidas en los niveles de electrolitos (especialmente la hipokalemia), disfunción autonómica e hiperactividad simpática, apnea del sueño y las alteraciones miocárdicas estructurales y funcionales (disfunción endotelial, fibrosis intersticial, menor reserva de perfusión y reducida tolerancia a la isquemia) (31). Un factor modificable asociado a este mayor riesgo es un potasio < a 2.0 meq/L en el baño de hemodiálisis. Cabe destacar sin embargo que los pacientes en diálisis peritoneal tienen una prevalencia similar a los en hemodiálisis. La fracción de eyec-

ción reducida (< 50%) es otro factor relevante. Un estudio de paro cardíaco en centros de hemodiálisis demostró que el ritmo predominante era la fibrilación ventricular (66%), luego la actividad eléctrica sin pulso (23%) y tercero la asistolia (10%) (32). Esta complicación es también frecuente en etapas menores de ERC (3 y 4), pero en una magnitud mucho menor que en los dializados. El rol de los desfibriladores implantables en reducir la mortalidad en esta población es controversial, especialmente en la prevención primaria de muerte súbita en el grupo con una fracción de eyección menor de 35%. La ERC puede atenuar los efectos favorables en la sobrevida de estos dispositivos. Sin embargo no se debe excluir "a priori" a estos pacientes de recibir un desfibrilador solo por su edad avanzada o las comorbilidades asociadas (33).

## DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

### Medición de la presión arterial:

El diagnóstico de hipertensión arterial en los pacientes en hemodiálisis no debe basarse solamente en las presiones arteriales pre y post procedimiento. Está descrito que la presión arterial sistólica (PAS) pre diálisis sobrestima la PAS inter-diálisis en 10 mmHg y la PAS post diálisis subestima la PAS inter-diálisis en 7 mmHg. El monitoreo ambulatorio de presión arterial (MAPA) está indicado en aquellos sujetos con sospecha de un mal control de su hipertensión arterial (Ej. ganancia de peso significativa inter-diálisis) y en el diagnóstico de la hipertensión nocturna. Además nos permite conocer la carga de presiones sistólicas, que se relacionan con el desarrollo de HVI. Otra alternativa en estos pacientes es el control domiciliario de su presión arterial, que también ha demostrado su valor como método diagnóstico y en estimar pronóstico.

### Electrocardiograma y ecocardiograma:

El electrocardiograma es útil, ya que la pesquisa de sujetos que no están en ritmo sinusal nos permite identificar un grupo de mayor riesgo de mortalidad y morbilidad (ejemplo AVE). La mayor duración del QRS se asocia también a mayor tasa de complicaciones cardiovasculares. Los hallazgos electrocardiográficos en los síndromes coronarios agudos pueden ser menos específicos y de menor sensibilidad en pacientes con ERC, comparados con sujetos con función renal normal (34). Los resultados electrocardiográficos dudosos deben conducir a un elevado nivel de sospecha de un síndrome coronario agudo y motivar el uso de otros procedimientos diagnósticos.

Se recomienda realizar un ecocardiograma en todos los pacientes que ingresan a diálisis luego de que logran su "peso seco", en promedio de 1 a 3 meses de iniciada la terapia. Luego debe repetirse cada 3 años al menos. En estos pacientes la historia clínica, el examen físico o la radiografía de tórax no diagnostican en forma acertada la menor función ventricular izquierda. La pesquisa de una fracción de eyección reducida nos señala un grupo de alto

riesgo de insuficiencia cardíaca, cardiopatía coronaria y mortalidad cardiovascular. Este grupo de pacientes debe ser sometido a estudios para descartar isquemia miocárdica y recibir las terapias de eficacia probada (Ej. Carvedilol).

### Test de isquemia:

Los pacientes con ERC etapa 5 son malos candidatos para ser sometidos al test de esfuerzo, debido a su pobre capacidad de ejercicio y las frecuentes alteraciones electrocardiográficas basales. La cintigrafía nuclear cardíaca y el ecocardiograma con estrés farmacológico son exámenes con mucha variabilidad de resultados, dependientes del operador y del centro. En pacientes con ERC avanzada, el eco-dobutamina es un predictor independiente de mortalidad a largo plazo (35). En la evaluación de pacientes, antes de ser sometidos a trasplante renal, se recomienda el empleo del eco-dobutamina en aquellos de alto riesgo cardiovascular (Ej. diabéticos, > 45 años o presencia de factores de riesgo cardiovascular) (36).

### Coronariografía:

Las indicaciones de coronariografía son similares a la población sin ERC. Muchas veces no se emplea este examen diagnóstico en pacientes con ERC pre-diálisis por el temor de causar una insuficiencia renal aguda (IRA) por medio de contraste. Este menor uso ha llevado al sub-diagnóstico de las lesiones ateroscleróticas en estos pacientes. Aunque el riesgo de pérdida irreversible de la función renal asociado a la inyección de contraste está poco estudiado, es probable que sea muy bajo y en ningún caso supera los beneficios terapéuticos obtenidos por un correcto diagnóstico. Por ejemplo un estudio retrospectivo, en pacientes con una VFG promedio de 12 ml/min, no mostró deterioro post-angiográfico de la velocidad de filtración glomerular (37). Si cabe destacar que en caso de producirse un episodio de IRA post coronariografía, aumentan significativamente los riesgos de ERC progresiva, hospitalización y mortalidad. La posibilidad de emplear un estudio coronariográfico no invasivo, como el angio-TAC coronario, es problemático en estos pacientes por la necesidad de usar medio de contraste yodado y la interpretación equivocada causada por la calcificación arterial medial.

### Calcificaciones vasculares:

En los dializados, la detección de cualquier calcificación vascular predice un peor pronóstico. La utilidad del empleo rutinario de técnicas de imágenes para detectar calcificaciones vasculares, no está definida en los pacientes con ERC. El hallazgo de calcificaciones coronarias en los pacientes dializados no es un equivalente del compromiso coronario (38).

### Biomarcadores:

Los biomarcadores utilizados normalmente en estas patologías pueden tener problemas de interpretación en estos sujetos. Aunque las troponinas cardíacas (I y T) son más sensibles que

la CK-MB para la detección de infarto agudo de miocardio en la población general, la sensibilidad podría verse reducida en pacientes con ERC. Por ejemplo, el frecuente hallazgo de una troponina elevada en plasma no es siempre un falso positivo, ya que el origen de esta troponina es realmente el miocardio (39). Sin embargo, esta interpretación es incorrecta, ya que la causa muchas veces no es una isquemia aguda por lesiones coronarias obstructivas, sino que se relaciona al "atontamiento" miocárdico propio de los dializados. Por lo tanto podemos señalar algunos hechos a considerar cuando se interpretan estos marcadores:

- La elevación de troponina T o I debe ser interpretada con precaución en presencia de ERC.
- No se puede utilizar una sola medición para estratificar el riesgo del paciente, a diferencia de los sujetos con función renal normal.
- La elevación de troponinas predice un peor pronóstico, incluido un mayor riesgo de muerte CV, en sujetos con ERC. A mayor nivel, mayor el riesgo de muerte.
- Un alza aguda de troponinas (> 20% del valor basal) probablemente refleja una injuria miocárdica aguda.
- La sesión de hemodiálisis puede influenciar el nivel de troponinas, dependiendo además del tipo de membrana utilizada.

## PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA ECV

### 1) Reducción de los factores de riesgo:

La prevención de la ECV en los pacientes de ERC, se basa en lograr el mejor control posible de los factores de riesgo tradicionales. En vista de que el riesgo cardiovascular aumenta al disminuir la VFG, la prevención de la progresión de la ERC es un objetivo terapéutico en sí. Las estrategias terapéuticas que reducen o detienen la progresión de la ERC, no solamente reducen el riesgo de requerir diálisis o trasplante, sino que también pueden reducir el riesgo cardiovascular.

#### Cese del tabaco y actividad física regular:

La evidencia que relaciona ERC y tabaquismo está creciendo, los estudios epidemiológicos muestran que el hábito tabáquico se asocia al desarrollo y progresión de ERC. Además probablemente incrementa en forma importante el riesgo cardiovascular, ya elevado en esta población. Por tanto se debe recomendar a todo paciente con ERC, incluido los pacientes trasplantados, el cese del tabaquismo. La actividad física debe ser recomendada a estos pacientes, en la medida de sus capacidades, ya que se ha observado una reducción de la albuminuria y mortalidad en aquellos que logran una meta mínima de ejercicio (40).

#### Peso y dieta:

Un alto contenido de sodio en la dieta es determinante en la hipertensión sal-sensible de estos pacientes y en la retención de volumen en aquellos con ERC avanzada. En estos pacientes

la restricción de sodio se acompaña de beneficios, como el potenciar el bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona, reducir la albuminuria y mejorar la declinación de la función renal. Se recomienda una restricción de sal en la dieta de 5 gramos al día. Esta reducción de la ingesta de sodio puede mejorar el control de la hipertensión arterial, reducir la retención de líquido, disminuir la albuminuria, reducir la caída de la VFG y probablemente ofrecer un mejor pronóstico cardiovascular (41). La obesidad se asocia al desarrollo y progresión de ERC, así como a riesgo de ECV. Los estudios muestran que la baja de peso inducida reduce la albuminuria, independiente del control de la hipertensión arterial. Las guías internacionales recomiendan mantener un peso ideal (IMC 20-25 kg/m<sup>2</sup>) en los sujetos con ERC. La restricción proteica en estos pacientes es segura y se acompaña de una menor probabilidad de falla renal progresiva y una menor mortalidad general. Sus efectos en el riesgo y la patología cardiovascular se desconocen. Se recomienda evitar una dieta con > a 1.3 gr de proteínas/kg de peso ideal. En sujetos con una VFG < 30 ml/min, se recomienda una ingesta de proteínas de 0.8 gr/kg de peso ideal.

#### Hipertensión arterial:

El tratamiento de la hipertensión arterial en pacientes con ERC, en cualquiera de sus etapas, es vital para prevenir la progresión de la enfermedad renal y es un pilar de la protección cardiovascular. Cualquier clase de antihipertensivo puede utilizarse, pero aquellos que bloquean el sistema renina-angiotensina-aldosterona ofrecen beneficios adicionales a la sola reducción de la presión arterial. En un meta-análisis de hipertensión arterial, se observó que el aumento del riesgo cardiovascular era más evidente en personas con ERC que en los con función renal normal (42). Estos datos sugieren que la terapia antihipertensiva reduciría de manera más eficaz el riesgo cardiovascular en pacientes con ERC que en aquellos sin este trastorno. Pocos estudios, sin embargo, apoyan esta hipótesis. Un objetivo de presión arterial de menos de 140/90 mmHg se considera apropiado para prevenir eventos cardiovasculares en pacientes con ERC. Se recomienda un objetivo de presión arterial más bajo, < de 130/80 mmHg, sólo en pacientes con albuminuria (> a 30 mg/día).

#### Dislipidemia:

Los estudios clínicos muestran beneficios en el uso de estatinas en estos pacientes, que se ven atenuados al reducirse la VFG y muy limitados o ausentes en los dializados. Existen escasos datos que apoyen la idea de que las estatinas reducen la progresión de la ERC (43). Los agentes preferidos son las estatinas, los fibratos requieren de un ajuste de dosis porque se metabolizan y excretan por el riñón. No existen objetivos terapéuticos definidos en esta población y se sugiere utilizar las recomendaciones de las guías clínicas sobre otras poblaciones de alto riesgo cardiovascular.

**Diabetes:**

El óptimo control glicémico reduce las complicaciones microvasculares. Se recomienda mantener un objetivo de hemoglobina glicosilada (HbA1C) de alrededor de 7.0%. En pacientes con riesgo de hipoglicemia, comorbilidades o con una expectativa de vida limitada, se recomienda elevar el objetivo de HbA1C.

**Terapia anti-plaquetaria:**

Los pacientes con ERC presentan alto riesgo cardiovascular y por tanto pueden beneficiarse del uso de terapias anti-plaquetarias, pero por otra parte presentan disfunción plaquetaria lo que aumenta el riesgo de complicaciones hemorrágicas (44). Un meta-análisis del uso de agentes anti-plaquetarios en pacientes con ERC mostró que eran efectivos en la prevención de infarto, pero su efecto en la mortalidad era incierto y aumentaban los episodios de hemorragia leve (45). En el mismo sentido, en un estudio en pacientes con síndrome coronario agudo y ERC, estos agentes no tenían efecto en la mortalidad global y sí aumentaban el riesgo de hemorragia. Otra observación sorprendente fue la de la terapia anticoagulante en pacientes con fibrilación auricular y ERC, donde la warfarina no reducía el riesgo de accidente vascular encefálico, sino que lo aumentaba (46). Se recomienda ofrecer el uso de anti-plaquetarios a los pacientes con ERC que tengan riesgo de eventos ateroscleróticos y en los cuales el riesgo de hemorragia no supere los posibles beneficios.

**Factores de riesgo relacionados a la falla renal:**

Los ensayos clínicos randomizados no han mostrado hasta ahora evidencia sobre intervenciones específicas capaces de reducir el riesgo de eventos cardiovasculares. Por ejemplo no se han observado beneficios en aumentar la hemoglobina, con el uso de eritropoyetina, a valores sobre los 12.0 gr/dl. Tampoco se han observado beneficios cardiovasculares, en los estudios clínicos, con análogos de vitamina D (Paricalcitol) o calcimiméticos (Cinacalcet).

**2) Prevención secundaria:**

La presencia de ERC a menudo conduce al nihilismo terapéutico en relación con el tratamiento preventivo secundario. Por ejemplo, en un estudio de individuos con ERC e infarto de miocardio se observó que recibieron una menor prescripción de estatinas, beta-bloqueadores y agentes antiplaquetarios, comparado con los sujetos de función renal normal (47). Además estos pacientes tenían una menor probabilidad de recibir consejos acerca de dejar de fumar, bajar de peso, realizar ejercicio y seguir rehabilitación cardíaca. Esta renuencia a utilizar el enfoque preventivo secundario se incrementaba con la mayor severidad de la enfermedad renal crónica.

**3) Revascularización**

Al ser realizados menos estudios coronarios en esta población, se observa que con menor frecuencia se indican la angioplastia

coronaria percutánea o la cirugía de revascularización miocárdica, a pesar de ser tratamientos probadamente eficaces. En el infarto al miocardio la trombolisis también es usada con menor frecuencia en los pacientes con ERC, a pesar de haber demostrado ser eficaz. Cabe destacar que la presencia de ERC determina un factor de riesgo de mortalidad al utilizar las terapias de revascularización miocárdica como angioplastia o bypass coronario. A su vez, si la cirugía de revascularización se complica de insuficiencia renal aguda que requiere diálisis, la mortalidad se eleva en forma significativa.

En pacientes con ERC la comparación de los resultados entre la terapia médica y la revascularización coronaria es limitada, dado que existen datos retrospectivos u observacionales y por la falta de una terapia médica validada. Lo mismo sucede al comparar los distintos métodos de revascularización en esta población. Las recomendaciones basadas en los estudios observacionales señalan lo siguiente (48, 49):

- En los pacientes con enfermedad coronaria de múltiples vasos, que tengan una anatomía favorable para un puente mamario, se debe preferir una revascularización quirúrgica.
- La ventaja en la supervivencia de la cirugía vs. la angioplastia ocurre luego de los 6 meses de la cirugía. A los pacientes con una expectativa de vida limitada o preocupados de la morbilidad perioperatoria, se les debe recomendar una angioplastia coronaria percutánea.
- Si el puente mamario a la arteria descendente anterior no es quirúrgicamente factible, la cirugía probablemente no ofrece ventajas sobre la angioplastia.

**DESAFIOS FUTUROS**

Las recomendaciones de prevención y tratamiento en pacientes con ERC, sólo se fundan en un pequeño número de ensayos clínicos, que han investigado las enfermedades cardiovasculares específicamente en las poblaciones de pacientes con VFGe reducida. Lamentablemente la mayoría de estos estudios no tiene el poder para sacar conclusiones válidas sobre pronóstico y supervivencia. Aunque es tentador extrapolar los resultados, en población general, de prevención y tratamiento cardiovascular, estos datos no son necesariamente ciertos en sujetos con ERC. La prevención de eventos cardiovasculares, en esta población, debe basarse en dos premisas fundamentales. La primera es iniciar el tratamiento cardiovascular en etapas tempranas de ERC. De allí la importancia en pesquisar la ERC en pacientes de riesgo, mediante la estimación de la VFGe y la medición de la albuminuria. Lo segundo es, en pacientes ya con una ERC más avanzada, implementar un abordaje multifactorial. Este enfoque terapéutico multimodal debe incluir educación, cambios en el estilo de vida, control de la glicemia, tratamiento de la hipertensión arterial, control de los lípidos y uso de fármacos específicos entre otras medidas.

## CONCLUSIONES

En los pacientes con ERC, comparados con la población general, la enfermedad CV es más frecuente y severa y generalmente es sub-diagnosticada y sub-tratada. Los pacientes con ERC deben ser vistos como un grupo de alto riesgo cardiovascular, similar a la diabetes y requieren de una atención clínica especial a nivel individual, en el desarrollo de guías clínicas y en el impulso de estudios clínicos específicos a esta población. La potente asociación causal entre ERC y enfermedad CV hace imperativo prevenir el progreso de la ERC, ya que con ello se reduce

el riesgo cardiovascular. En los pacientes con ERC la causa de este riesgo cardiovascular elevado es multifactorial, explicada en parte por procesos fisiopatológicos propios. Por este motivo la estrategia estándar, dirigida a controlar los factores de riesgo tradicionales, no tiene la misma efectividad. Por lo tanto se deben explorar estrategias innovadoras, centradas en los mecanismos fisiopatológicos propios de esta población, sin olvidar que es vital iniciar la prevención en forma precoz y enfocar el tratamiento de estos pacientes de forma multifactorial y bajo un equipo multidisciplinario.

El autor declara no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. *Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int. Suppl. 2013; 3:1-150.*
2. *Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risk of death, cardiovascular events, and hospitalizations. N Engl J Med. 2004; 351:1296-1305.*
3. *Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, et al. Albuminuria and risks of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. JAMA. 2001; 286:421-426.*
4. *Tonelli M, Wiebe N, Culleton B, et al. Chronic kidney disease and mortality risk: A systematic review. J Am Soc Nephrol. 2006; 17:2034-2047.*
5. *Foley RN, Murray AM, Li S, et al. Chronic kidney disease and the risk for cardiovascular disease, renal replacement, and death in the United States Medicare population, 1998 to 1999. J Am Soc Nephrol. 2005; 16:489-95.*
6. *Coca SG, Krumholz HM, Garg AX, et al. Underrepresentation of renal disease in randomized controlled trials of cardiovascular disease. JAMA. 2006; 296: 1377-1384.*
7. *U.S. Renal Data System. USRDS 2010 Annual Data Report: Atlas of chronic kidney disease and end stage renal disease in the United States. National Institutes of Health, National Institutes of Diabetes, Digestive and Kidney Disease.*
8. *Goldstein BA, Arce CM, Hlatky MA, et al. Trends in the incidence of atrial fibrillation in older patients initiating dialysis in the United States. Circulation. 2012;126: 2293-2301.*
9. *Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, et al, for the CKD Prognosis Consortium. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. Lancet 2010; 375:2073-2081.*
10. *Van der Velde M, Matsushita K, Coresh J, et al, for the Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. Kidney Int. 2011; 79:1341-1352.*
11. *Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys MH, Kopple JD: Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. Kidney Int. 2003; 63:793-808.*
12. *Foley RN, Herzog CA, Collins AJ: Smoking and cardiovascular outcomes in dialysis patients: The United States Renal Data System Wave 2 study. Kidney Int. 2003; 63:1462-1467.*
13. *Levin A, Singer J, Thompson CR, et al. Prevalent LVH in the predialysis population: Identifying opportunities for intervention. Am J Kidney Dis 1996; 27:347-54.*
14. *Fox CS, Matsushita K, Woodward M, et al.: Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: A meta-analysis. Lancet 2012; 380:1662-1673.*
15. *Mahmoodi BK, Matsushita K, Woodward M, et al.: Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without hypertension: A meta-analysis. Lancet 2012; 380:1649-1661.*
16. *Himmelfarb J, Stenvinkel P, Ikizler TA, Hakim RM: The elephant in uremia: Oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia. Kidney Int. 2002; 62:1524-1538.*
17. *Mechanisms of endothelial dysfunction in resistance arteries from patients with end-stage renal disease. PLoS One 2012; 7:e36056.*
18. *Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK: Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: A national study. Am J Kidney Dis. 1998; 31:607-617.*
19. *Sharma R, Pellerin D, Gaze DC, et al.: Mitral annular calcification predicts mortality and coronary artery disease in end stage renal disease. Atherosclerosis 2007; 191:348-354.*
20. *Vonesh EF, Snyder JJ, Foley RN, Collins AJ: The differential impact of risk factors on mortality in hemodialysis and peritoneal dialysis. Kidney Int. 2004; 66:2389-2401.*
21. *Herzog CA, Littrell K, Arko C, et al.: Clinical characteristics of dialysis patients with acute myocardial infarction in the United States: A collaborative project of the United States Renal Data System and the National Registry of Myocardial Infarction. Circulation 2007; 116:1465-1472.*

22. Garimella PS, Hart PD, O'Hare A, et al.: Peripheral artery disease and CKD: A focus on peripheral artery disease as a critical component of CKD care. *Am J Kidney Dis.* 2012; 60:641-654.
23. Kurella Tamura M, Wadley V, Yaffe K, et al.: Kidney function and cognitive impairment in US adults: The Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. *Am J Kidney Dis.* 2008; 52:227-234.
24. Seliger SL, Gillen DL, Longstreth WT Jr, et al.: Elevated risk of stroke among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2003; 64:603-609.
25. Carrero JJ, Evans M, Szummer K, et al.: Warfarin, kidney dysfunction, and outcomes following acute myocardial infarction in patients with atrial fibrillation. *JAMA.* 2014; 311:919-928.
26. Park M, Hsu CY, Li Y, et al.: Associations between kidney function and subclinical cardiac abnormalities in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2012; 23:1725-1734.
27. Kalantar-Zadeh K, Regidor DL, Kovesdy CP, et al.: Fluid retention is associated with cardiovascular mortality in patients undergoing long-term hemodialysis. *Circulation* 2009; 119:671-679.
28. Alpert MA, Ravenscraft MD: Pericardial involvement in end-stage renal disease. *Am J Med Sci.* 2003, 325:228-236.
29. Ureña P, Malergue MC, Goldfarb B, et al.: Evolutive aortic stenosis in hemodialysis patients: Analysis of risk factors. *Nephrologie* 1999; 20:217-225.
30. Chan V, Chen L, Mesana L, et al.: Heart valve prosthesis selection in patients with end-stage renal disease requiring dialysis: A systematic review and meta-analysis. *Heart* 2011; 97:2033-2037.
31. Shastri S, Tangri N, Tighiouart H, et al.: Predictors of sudden cardiac death: A competing risk approach in the hemodialysis study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012; 7:123-130.
32. Davis TR, Young BA, Eisenberg MS, et al.: Outcome of cardiac arrests attended by emergency medical services staff at community outpatient dialysis centers. *Kidney Int.* 2008; 73:933-939.
33. Charytan DM, Patrick AR, Liu J, et al.: Trends in the use and outcomes of implantable cardioverter-defibrillators in patients undergoing dialysis in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2011; 58:409-417.
34. Kestenbaum B, Rudser KD, Shlipak MG, et al.: Kidney function, electrocardiographic findings, and cardiovascular events among older adults. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007; 2:501-508.
35. Bergeron S, Hillis GS, Haugen EN, et al.: Prognostic value of dobutamine stress echocardiography in patients with chronic kidney disease. *Am Heart J.* 2007; 153:385-391.
36. Wang LW, Fahim MA, Hayen A, et al.: Cardiac testing for coronary artery disease in potential kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001; 12.
37. Kumar N, Dahri L, Brown W, et al.: Effect of elective coronary angiography on glomerular filtration rate in patients with advanced chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009; 4:1907-1913.
38. Fujimoto N, Iseki K, Tokuyama K, et al.: Significance of coronary artery calcification score (CACS) for the detection of coronary artery disease (CAD) in chronic dialysis patients. *Clin Chim Acta* 2006; 367:98-102.
39. Breidthardt T, Burton JO, Odudu A, et al.: Troponin T for the detection of dialysis-induced myocardial stunning in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012; 7:1285-1292.
40. Stack AG, Molony DA, Rives T, et al.: Association of physical activity with mortality in the US dialysis population. *Am J Kidney Dis.* 2005; 45:690-701.
41. He FJ, MacGregor GA. Salt reduction lowers cardiovascular risk: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2011; 378: 380-82.
42. Ninomiya T, Perkovic V, Turnbull F et al.: Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. *BMJ.* 2013; 347:f5680.
43. Sandhu S, Wiebe N, Fried LF, Tonelli M. Statins for improving renal outcomes: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17(7):2006.
44. Weigert AL, Schafer AI. Uremic bleeding: pathogenesis and therapy. *Am J Med Sci.* 1998; 316:94-104.
45. Palmer SC, Di Micco L, Razavian M et al. Antiplatelet agents for chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 2: CD008834.
46. Chan KE, Lazarus JM, Thadhani R, Hakim RM. Warfarin use associates with increased risk for stroke in hemodialysis patients with atrial fibrillation. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:2223-33.
47. Fox CS, Muntner P, Chen AY, et al. Use of evidence-based therapies in short-term outcomes on ST-segment elevation myocardial infarction and non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with chronic kidney disease: a report from the National Cardiovascular Data Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Registry. *Circulation* 2010; 121:357-65.
48. Shroff GR, Solid CA, Herzog CA: Long-term survival and repeat coronary revascularization in dialysis patients after surgical and percutaneous coronary revascularization with drug-eluting and bare metal stents in the United States. *Circulation* 2013; 127:1861-1869.
49. Chang TI, Shilane D, Kazi DS, et al.: Multivessel coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention in ESRD. *J Am Soc Nephrol.* 2012; 23:2042-2049.