



SOCIEDAD ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA



PUBLICACIÓN OFICIAL

# Riñón y enfermedad cardíaca

COORDINADOR

José Ramón González-Juanatey

# **Riñón y enfermedad cardíaca**

**Coordinador**

**José Ramón González-Juanatey**

Publicación patrocinada por Chiesi España



© 2007 Sociedad Española de Cardiología

Reservados todos los derechos. El contenido de esta publicación no puede ser reproducido, ni transmitido por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia o grabación magnética, ni registrado por ningún sistema de recuperación de información, en ninguna forma, ni por ningún medio, sin la previa autorización por escrito del titular de los derechos de explotación de la misma.

ISBN-13: 978-84-690-3759-1

Depósito legal:

# Presentación

---

La “multidisciplinaridad” constituye una de las principales características de la moderna asistencia a pacientes cardiopatas. Aunque parezca la recuperación de un concepto clásico en medicina asistencial, la investigación básica y clínica de los últimos años nos indica que la atención a estas patologías debe ser un ejemplo de integración del conocimiento ya que en su estudio han de contemplarse no sólo aspectos relacionados de forma directa con el órgano enfermo –en nuestro caso, el corazón–; ello es debido a que su enfermedad se halla vinculada de forma directa con la afectación de otros órganos e, incluso, de sistemas que debe investigarse para refinar el proceso diagnóstico y terapéutico.

La enfermedad renal en las enfermedades cardiovasculares en general –y, en particular, en las cardiopatías– es un ejemplo donde se plasma la reflexión anterior. Conocemos que enfermedad renal y cardíaca discurren de forma paralela: al mayor deterioro de una suele acompañar una afectación más grave de la otra. Este hecho nos indica que debe existir una relación “bidireccional” entre patología renal y cardiovascular; por un lado, sabemos que la primera promueve ésta, y que ésta es, a su vez, un acelerador de aquélla. Hoy conocemos un conjunto de mediadores, desde hemodinámicos a hormonales, que explican esta doble relación fisiopatológica. Además, en práctica clínica la valoración de la función renal es un elemento determinante en el abordaje diagnóstico de pacientes con cardiopatías y presenta múltiples implicaciones terapéuticas cuya identificación es preciso determinar.

En la presente monografía se revisan los aspectos más relevantes que todo profesional encargado de la asistencia a pacientes con cardiopatías debería conocer. El primer capítulo describe los principales métodos de evaluación de la función renal en la práctica clínica; los mecanismos patogénicos que justifican la “bidireccionalidad” entre enfermedad renal y cardiovascular se describen en el segundo capítulo. La relación entre presión arterial y riñón, así como las principales causas de hipertensión arterial secundaria, se abordan en un capítulo posterior. Otro foco de atención se centra en las relaciones entre riñón, hipertensión arterial y diabetes.

En lo que podríamos denominar segunda parte de la monografía, se analizan las asoociaciones entre disfunción renal, hipertensión arterial, cardiopatía isquémica (tanto aguda como crónica) e insuficiencia cardíaca. Teniendo en cuenta la estrecha vinculación existente entre enfermedad del riñón y del corazón, en uno de los capítulos se examina la relación entre nefroprotección y protección cardiovascular; y es que múltiples estudios recientes han descrito diversas modalidades terapéuticas que se asocian a la primera y que podrían también mejorar el pronóstico de ésta. En el último capítulo se estudia un tema de gran relevancia clínica, como es el planteamiento terapéutico cardiovascular más apropiado en pacientes con disfunción renal.

Esperamos que esta monografía contribuya a avanzar en nuestro conocimiento de una de las relaciones de mayor trascendencia en la medicina cardiovascular.

**Dr. José Ramón González-Juanatey**  
Santiago de Compostela (La Coruña)

# Índice de autores

---

**Noelia Abdilla Bonías**

Unidad de Hipertensión.  
Servicio de Medicina Interna.  
Hospital Clínico Universitario.  
Universidad de Valencia.  
Valencia

**Eduardo Alegría Ezquerro**

Departamento de Cardiología  
y Cirugía Cardiovascular.  
Clínica Universitaria. Facultad de  
Medicina. Universidad de Navarra.  
Pamplona

**Eduardo Armada Romero**

Unidad de Cuidados Agudos  
Cardiológicos. Servicio de Cardiología.  
Hospital Universitario La Paz.  
Madrid

**Vicente Bertomeu Martínez**

Servicio de Cardiología.  
Hospital Universitario de San Juan.  
Alicante

**Aleix Cases Amenós**

Servicio de Nefrología.  
Hospital Clínic. Universitat de Barcelona.  
Barcelona

**Elisabet Coll Piera**

Servicio de Nefrología.  
Hospital Clínic. Universitat de Barcelona.  
Barcelona

**Alberto Cordero Fort**

Departamento de Cardiología  
y Cirugía Cardiovascular.  
Clínica Universitaria. Facultad de  
Medicina. Universidad de Navarra.  
Pamplona

**Conrado Fernández Rodríguez**

Unidad de Hipertensión.  
Servicio de Medicina Interna.  
Hospital Clínico Universitario.  
Universidad de Valencia.  
Valencia

**José Antonio García Donaire**

Unidad de Hipertensión Arterial.  
Hospital Universitario 12 de Octubre.  
Madrid

**Isidoro González Maqueda**

Servicio de Cardiología.  
Hospital Universitario La Paz.  
Madrid

**José Ramón González-Juanatey**

Unidad Coronaria.  
Servicio de Cardiología.  
Hospital Clínico Universitario.  
Santiago de Compostela.  
La Coruña

**Lilian Grigorian Shamagian**

Unidad Coronaria.  
Servicio de Cardiología.  
Hospital Clínico Universitario.  
Santiago de Compostela.  
La Coruña

**Esteban López de Sa Areses**

Unidad de Cuidados Agudos  
Cardiológicos. Servicio de Cardiología.  
Hospital Universitario La Paz.  
Madrid

**José López-Sendón Hentchel**

Unidad de Cuidados Agudos  
Cardiológicos. Servicio de Cardiología.  
Hospital Universitario La Paz.  
Madrid

**Roberto Martín Reyes**

Unidad de Cuidados Agudos  
Cardiológicos. Servicio de Cardiología.  
Hospital Universitario La Paz.  
Madrid

**Ana Martín Arnau**

Departamento de Cardiología  
y Cirugía Cardiovascular.  
Clínica Universitaria. Facultad de  
Medicina. Universidad de Navarra.  
Pamplona

**Pedro Morillas Blasco**

Servicio de Cardiología.  
Hospital Universitario de San Juan.  
Alicante

**Daniel Núñez Pernas**

Servicio de Cardiología.  
Hospital Universitario de San Juan.  
Alicante

**Fernando Otero Rabiña**

Unidad Coronaria.  
Servicio de Cardiología.  
Hospital Clínico Universitario.  
Santiago de Compostela.  
La Coruña

**Juan Pablo Tomás**

Unidad de Hipertensión Arterial.  
Hospital Universitario 12 de Octubre.  
Madrid

**Josep Redón i Mas**

Unidad de Hipertensión.  
Servicio de Medicina Interna.  
Hospital Clínico Universitario.  
Universidad de Valencia.  
Valencia

**Juan R. Rey Blas**

Unidad de Cuidados Agudos  
Cardiológicos. Servicio de Cardiología.  
Hospital Universitario La Paz.  
Madrid

**Cecilia Roldán Suárez**

Unidad de Hipertensión Arterial.  
Hospital Universitario 12 de Octubre.  
Madrid

**Luis Miguel Ruilope Urioste**

Unidad de Hipertensión Arterial.  
Hospital Universitario 12 de Octubre.  
Madrid

**Julián Segura de la Morena**

Unidad de Hipertensión Arterial.  
Hospital Universitario 12 de Octubre.  
Madrid

# Índice de capítulos

---

## Capítulo 1

<b>Evaluación de la función renal en la práctica clínica</b> .....	<b>1</b>
<i>A. Cases Amenós, E. Coll Piera</i>	
Introducción .....	1
Definición de enfermedad renal crónica .....	1
Evaluación de la función renal .....	3
Evaluación de la albuminuria .....	7
Diagnóstico precoz de la ERC .....	8
Bibliografía .....	9

## Capítulo 2

<b>Enfermedad cardiovascular y función renal.</b>	
<b>Mecanismos patogénicos</b> .....	<b>11</b>
<i>I. González Maqueda</i>	
Introducción .....	11
La enfermedad cardiovascular en la insuficiencia renal: las evidencias .....	12
Mecanismos fisiopatogénicos .....	17
Conclusión .....	22
Bibliografía .....	23

## Capítulo 3

<b>Riñón y presión arterial.</b>	
<b>Hipertensión arterial secundaria</b> .....	<b>25</b>
<i>V. Bertomeu Martínez, D. Núñez Pernas, P. Morillas Blasco</i>	
Introducción .....	25
HTA secundaria a enfermedad renal y vasculorrenal .....	26
Conclusión .....	32
Bibliografía .....	32



**Capítulo 4****Hipertensión arterial, diabetes y función renal . . . . . 35***J. Redón i Mas, N. Abdilla Bontás, C. Fernández Rodríguez*

Introducción . . . . .	35
Mecanismos de lesión renal producidos por la hipertensión arterial . . . . .	36
Afectación renal en hipertensión arterial esencial y diabetes. . . . .	39
Valor pronóstico y uso clínico de los marcadores de lesión renal . . . . .	41
Bibliografía. . . . .	42

**Capítulo 5****Cardiopatía isquémica y disfunción renal . . . . . 47***E. López de Sa Areses, J. R. Rey Blas, E. Armada Romero,  
R. Martín Reyes, J. López-Sendón Hentchel*

Introducción . . . . .	47
La insuficiencia renal como factor de riesgo coronario . . . . .	48
La cardiopatía isquémica como factor de riesgo de insuficiencia renal. . . . .	50
Diagnóstico de cardiopatía isquémica en la insuficiencia renal . . . . .	53
Implicaciones pronósticas de la insuficiencia renal en la cardiopatía isquémica . . . . .	57
Implicaciones terapéuticas de la insuficiencia renal en la cardiopatía isquémica . . . . .	58
Conclusión . . . . .	60
Bibliografía. . . . .	61

**Capítulo 6****Función renal en pacientes con insuficiencia cardíaca.****Influencia pronóstica e implicaciones terapéuticas . . . . . 63***J.R. González-Juanatey, L. Grigorian Shamagian,  
F. Otero Raviña*

Introducción . . . . .	63
Prevalencia de insuficiencia renal en la insuficiencia cardíaca . . . . .	64
Implicaciones pronósticas de la insuficiencia renal en pacientes con insuficiencia cardíaca . . . . .	67
Tratamiento de la insuficiencia cardíaca en pacientes con insuficiencia renal. . . . .	70
Conclusión . . . . .	72
Bibliografía. . . . .	72

## Capítulo 7

### ¿Es la nefroprotección sinónimo de protección cardiovascular? . . . . . 75

*C. Roldán Suárez, J. Pablo Tomás, J. Segura de la Morena,  
J. Antonio García Donaire, Luis M. Ruilope Urioste*

Introducción . . . . .	75
La prevención del daño renal, como enfoque en la prevención cardiovascular global, durante la etapa inicial de la ECV. . . . .	76
Albuminuria, creatinina plasmática y tasa de filtrado glomerular como marcadores precoces de daño vascular en la fase de LOD y ECV subclínica. . . . .	79
La enfermedad renal crónica en los subgrupos de alto riesgo . . . . .	80
Tratamiento farmacológico en pacientes hipertensos de alto riesgo . . . . .	81
Enfermedad renal crónica establecida y la ECV de diferente localización . . .	82
Conclusión . . . . .	83
Bibliografía. . . . .	83

## Capítulo 8

### Disfunción renal y estrategia terapéutica en pacientes con cardiopatías . . . . . 87

*A. Martín Arnau, A. Cordero Fort, E. Alegría Ezquerro*

Introducción . . . . .	87
Hipertensión arterial y cardiopatía hipertensiva. . . . .	87
Cardiopatía isquémica . . . . .	89
Insuficiencia cardíaca. . . . .	90
Conclusión . . . . .	92
Bibliografía. . . . .	92

# Capítulo 1

---

## Evaluación de la función renal en la práctica clínica

A. Cases Amenós, E. Coll Piera

Servicio de Nefrología. Hospital Clínic. Universitat de Barcelona

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) es un problema de salud pública, dada su creciente prevalencia, elevados costos y alta morbimortalidad. La presencia de ERC se asocia con un riesgo cardiovascular muy elevado, tanto en la población general, como en poblaciones de alto riesgo cardiovascular<sup>(1,2)</sup>. Este mayor riesgo aparece ya desde reducciones moderadas de la función renal y aumenta gradualmente a medida que se deteriora la misma. La presencia de un filtrado glomerular reducido o de proteinuria son también potentes predictores de desarrollo de insuficiencia renal crónica terminal a largo plazo<sup>(3)</sup>. Por otro lado, estamos asistiendo a un aumento de la incidencia y prevalencia de enfermedad renal debido al envejecimiento progresivo de la población, y a la mayor prevalencia de hipertensión y diabetes.

Dado que la ERC cursa frecuentemente de forma asintomática, existe un interés creciente en evaluar la función renal para detectarla en sus estadios más precoces, tanto para retrasar su progresión como para tratar a estos pacientes adecuadamente a fin de reducir su elevado riesgo cardiovascular. En este sentido, la estimación del filtrado glomerular y la determinación de la excreción urinaria de albúmina son de gran utilidad clínica y deberían ser evaluadas de forma rutinaria en todos los pacientes con riesgo de desarrollar ERC.

### DEFINICIÓN DE ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

La National Kidney Foundation (NKF) publicó en el año 2002 la iniciativa *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI)*, una serie de guías sobre evaluación, clasificación y estratificación de la ERC<sup>(4)</sup>. Los objetivos de estas guías fueron la

definición de ERC, su clasificación en estadios a partir del valor del filtrado glomerular y de la presencia de daño renal, e independientemente de la etiología de la misma; y la evaluación de los métodos de estudio de la ERC.

De acuerdo con los criterios de la *K/DOQI* se define ERC como el daño renal o la presencia de un filtrado glomerular (FG) disminuido ( $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ) durante un período superior a 3 meses. El concepto de daño renal hace referencia a la presencia de alteraciones estructurales o funcionales del riñón puestas de manifiesto directamente, a partir de alteraciones histológicas en la biopsia renal o indirectamente, por la presencia de albuminuria, proteinuria, alteraciones en el sedimento urinario o en técnicas de imagen.

La combinación de ambos criterios diagnósticos es la base para la clasificación de la ERC en 5 estadios que ha sido ampliamente aceptada por la comunidad nefrológica internacional (**Tabla 1**).

Los estadios 1 y 2 son estadios precoces y por ello pueden beneficiarse de un diagnóstico temprano y de medidas para prevenir el deterioro de la función renal y reducir el riesgo cardiovascular. El estadio 3 presenta un riesgo muy elevado de progresión de la ERC y de desarrollo de complicaciones cardiovasculares, por lo que los pacientes deben ser evaluados y tratados adecuadamente para prevenir la progresión de ambos procesos. Además, pueden empezar a aparecer complicaciones propias de la uremia (anemia, alteraciones del metabolismo calcio-fósforo e hiperparatiroidismo, acidosis metabólica, etc.), por lo que, idealmente, deberían ser evaluados por un nefrólogo, especialmente si el diagnóstico es reciente o se observa progresión de la insuficiencia renal. El estadio 4 presenta un riesgo cardiovascular y renal muy superior, están presentes con mucha frecuencia las complicaciones de uremia, y debe planificarse adecuadamente la terapia sustitutiva renal, por lo que el nefrólogo debe implicarse activamente en el manejo de estos pacientes. En el estadio 5, o enfermedad renal terminal, además de los aspectos anteriores, deberá contemplarse el inicio de tratamiento sustitutivo renal (diálisis o trasplante).

**Tabla 1. Clasificación en estadios de la enfermedad renal crónica según las guías *K/DOQI* de la National Kidney Foundation<sup>(4)</sup>**

Estadio	Descripción	Filtrado glomerular (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )
1	Lesión renal* con filtrado glomerular normal o aumentado	> 90
2	Lesión renal* con disminución leve del filtrado glomerular	60-89
3	Disminución moderada del filtrado glomerular	30-59
4	Disminución severa del filtrado glomerular	15-29
5	Fallo renal o diálisis	< 15

\* *Lesión* se define como la presencia de alteraciones estructurales o funcionales del riñón manifiestadas directamente, a partir de alteraciones histológicas en la biopsia renal, o indirectamente, por la presencia de albuminuria, proteinuria, alteraciones en el sedimento urinario o en técnicas de imagen.

## EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL

### Cálculo del filtrado glomerular

El filtrado glomerular (FG) es considerado el mejor indicador de la función renal, ya que equivale a la suma de la tasa de filtración en todas las nefronas funcionantes, por lo que su estimación es una medida aproximada de la masa renal funcionante. El FG normal varía en función de la edad, sexo y tamaño corporal. En adultos jóvenes oscila entre 120-130 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> y va declinando con la edad a un ritmo aproximado de 1 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>/año a partir de los 20-30 años. El FG no se puede medir directamente y se evalúa mediante el cálculo del aclaramiento de sustancias que únicamente se eliminan por filtración glomerular y que no tengan reabsorción ni secreción tubulares. El método de referencia para medir el FG es el aclaramiento de inulina. Posteriormente, se han desarrollado otros métodos basados en la utilización de radioisótopos (<sup>51</sup>Cr-EDTA, <sup>125</sup>I-iotalamato, Tc-DTPA, etc.) o contrastes radiológicos (iotalamato, iohexol). Sin embargo, estos métodos tienen la limitación de que el agente de estudio debe ser administrado por vía parenteral, consumen mucho tiempo, son costosos y requieren en algunos casos un aparataje no disponible en todos los centros, lo que limita su uso generalizado en la práctica clínica habitual. Por ello, se han buscado otros métodos más fáciles de implementar en la práctica clínica.

### La creatinina sérica como marcador de función renal

La creatinina sérica ([Cr]), por su facilidad y rapidez de medición, ha venido utilizándose habitualmente como medida de función renal. La creatinina deriva del metabolismo de la creatina en el músculo esquelético y de la ingesta de carne en la dieta. La creatinina se libera a la circulación a un ritmo relativamente constante y mantiene niveles plasmáticos estables; es filtrada libremente a través del glomérulo y no se reabsorbe ni metaboliza por el riñón. Sin embargo, aproximadamente un 15% de la creatinina urinaria deriva de su secreción tubular por el túbulo proximal. La síntesis de creatinina tiene relación directa con la masa muscular, y su concentración se ve afectada por la edad, sexo, etnia, masa muscular, así como por el tipo de dieta. Así pues, la [Cr] no refleja el mismo grado de función renal en todos los pacientes. Además, su determinación presenta interferencias analíticas por cromógenos, que pueden aumentar falsamente su valor, y dificultades de estandarización.

Por otro lado, el FG debe reducirse al menos en un 50% para que la creatinina empiece a elevarse por encima del rango de normalidad, por lo que es un marcador poco sensible de disfunción renal.

Así pues, la evidencia científica disponible actualmente coincide en señalar que la evaluación de la función renal no debe basarse únicamente en los resultados de la concentración sérica de creatinina.

### El aclaramiento de creatinina como marcador de función renal

El aclaramiento de creatinina ha sido el método más utilizado para estimar el FG. Dado que la creatinina se produce a una tasa relativamente constante y se fil-

tra libremente por el glomérulo, conociendo la [Cr], la concentración de creatinina urinaria y el volumen urinario de 24 horas se puede estimar el FG.

$$C_{Cr} = \frac{[Cr]_U \text{ (mg/dL)} \times \text{volumen minuto (mL/min)}}{[Cr]_P \text{ (mg/dL)}}$$

La expresión debe corregirse por la superficie corporal del paciente (ver fórmula de DuBois en **Tabla 2**) y ajustarse a 1,73 m<sup>2</sup>.

Esta fórmula tiende a exceder el verdadero filtrado entre un 10-15 % por la secreción tubular de creatinina. Afortunadamente, este error se suele compensar por otro de similar magnitud que se produce en la determinación de la [Cr] al interferir en la reacción colorimétrica ciertos cromógenos que incrementan falsamente su valor hasta en un 20 %.

Sin embargo, existen tres factores que limitan la precisión del aclaramiento de creatinina.

- **Recogida de orina.** Una recogida incorrecta de la orina de 24 horas hace inexacto el cálculo del aclaramiento de creatinina. Incluso en personas entrenadas la variación puede llegar a ser de hasta el 15 %. La correcta recogida de orina puede ser estimada a través del conocimiento del rango normal de excreción de creatinina (que debe ser igual a la producción de creatinina en situación estable). En un adulto con una edad inferior a 50 años, la excreción diaria de creatinina debe ser de 20-25 mg/kg de peso magro en hombres y de 15-20 mg/kg en mujeres. A partir de los 50 años y hasta los 90 años existe un progresivo declinar del 50 % en la excreción de creatinina, debido principalmente a la pérdida de masa muscular.

- **Incremento de la secreción tubular de creatinina.** La precisión del aclaramiento de creatinina viene también limitada por el hecho de que, cuando el FG se reduce, la elevación de la [Cr] se evita, en parte, por un aumento de la secreción tubular. Así, por

**Tabla 2. Fórmulas para estimar el filtrado glomerular<sup>(6-8)</sup>**

**1) Fórmula de Cockcroft-Gault (mL/min)**

$$\text{Aclaramiento de creatinina estimado} = \frac{(140 - \text{edad}) \times \text{peso}}{72 \times \text{creatinina}} [\times 0,85 \text{ (si mujer)}]$$

La edad se expresa en años, el peso en kg y la creatinina en mg/dL

*Esta fórmula debe corregirse para 1,73 m<sup>2</sup> según la fórmula de DuBois\*:*

$$SC \text{ (m}^2\text{)} = 0,20247 \times \text{altura (m)}^{0,725} \times \text{peso (kg)}^{0,425}$$

**2) Fórmula MDRD-7 (mL/min/1,73 m<sup>2</sup>)**

$$170 \times Cr \text{ (mg/dL)}^{-0,999} \times \text{edad (años)}^{-0,176} \times \text{BUN (mg/dL)}^{-0,170} \times \text{albúmina (g/dL)}^{0,318} [\times 0,762 \text{ (si mujer)}; \times 1,180 \text{ (si afroamericano)}]$$

**3) Fórmula MDRD abreviada (mL/min/1,73 m<sup>2</sup>)**

$$186 \times Cr \text{ (mg/dL)}^{-1,154} \times \text{edad (años)}^{-0,203}; [\times 0,742 \text{ (si mujer)}; \times 1,210 \text{ (si afroamericano)}]$$

\* DuBois D, DuBois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. Arch Int Med. 1916; 17: 863-71.

ejemplo, cuando el filtrado cae entre 80-40 mL/min, la cantidad de creatinina secretada por el túbulo puede aumentar más de un 50 %, representando más de un 35 % de la creatinina urinaria. Ello da lugar a una sobreestimación del FG, de manera que el aclaramiento de creatinina puede llegar a ser de más del doble del FG real en algunos pacientes con insuficiencia renal avanzada. Una alternativa para evitar esta secreción tubular sería inhibir competitivamente la secreción tubular de creatinina mediante la administración de cimetidina, que se secreta por la misma vía, lo que mejora la precisión del aclaramiento de creatinina en pacientes con insuficiencia renal.

- **Incremento de la degradación extrarrenal.** Otro factor que puede afectar a la precisión del aclaramiento de creatinina es la eliminación extrarrenal de creatinina que se incrementa en situaciones de insuficiencia renal avanzada (concentraciones de creatinina plasmáticas superiores a 6 mg/dL) por aumento de la actividad creatininaasa de las bacterias intestinales.

Por tanto, el aclaramiento de creatinina, aunque es más sensible que la [Cr] para detectar disfunción renal, sobreestima el FG, especialmente en presencia de insuficiencia renal; y presenta, además, la dificultad de precisar una correcta recogida de orina de 24 horas. Por estas limitaciones, la National Kidney Foundation dejó de aconsejar su utilización para estimar el FG, salvo en algunas situaciones especiales que se discuten más adelante.

## Fórmulas para estimar el filtrado glomerular

En un intento de mejorar y simplificar la estimación del filtrado glomerular se han desarrollado diferentes fórmulas que, a partir de la creatinina plasmática, y teniendo en cuenta otras variables demográficas y antropométricas fácilmente obtenibles, pretenden calcular de una manera fiable el FG. Las más utilizadas en la práctica clínica son las fórmulas de Cockcroft-Gault y las ecuaciones del Modification of Diet in Renal Disease Study (MDRD) (**Tabla 2**).

**Fórmula de Cockcroft-Gault**<sup>(6)</sup>. Esta fórmula estima el aclaramiento de creatinina a partir de la [Cr], la edad, el sexo y el peso. Se desarrolló a partir de un estudio de 249 pacientes con creatinina estable de edades comprendidas entre 18 y 92 años, mayoritariamente de sexo masculino y con un valor medio de aclaramiento de creatinina de 72,7 mL/min. Se realizó un factor de corrección para las mujeres basado en una teórica masa muscular inferior en un 15 %.

Dada la inclusión del peso en el numerador, la fórmula sobreestima el aclaramiento de creatinina en pacientes edematosos, con sobrepeso u obesos. Además, requiere conocer la altura para calcular la superficie corporal y ajustarse a 1,73 m<sup>2</sup>.

**Fórmulas de MDRD**<sup>(7,8)</sup>. Se desarrollaron para estimar el FG a partir de una población de 1.628 pacientes adultos, de ambos sexos, con predominio de raza blanca y afectos de ERC; con un FG medio de 40 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (medido mediante aclaramiento de <sup>125</sup>I-Iotalamato). La ecuación MDRD-7 incluye 6 variables: las concentraciones séricas de nitrógeno ureico en sangre (BUN: *blood urea nitrogen*), creatinina y albúmina, la edad, el sexo y la raza<sup>(7)</sup>. El mismo grupo publicó después una versión abreviada de la fórmula con 4 variables (MDRD abreviada) que no precisa de la concentración sérica de BUN ni de albúmina, manteniendo la misma eficacia diagnóstica que la fórmula original pero de más fácil implementación en el laboratorio, ya que

sólo necesita incluir la edad, raza y [Cr] para estimar el FG<sup>(8)</sup>. Esta fórmula ha sido ampliamente evaluada en diversas poblaciones y en varias situaciones clínicas, aunque no ha sido validada en niños (< 18 años), mujeres embarazadas o ancianos (> 70 años), sujetos con función renal normal con riesgo alto de enfermedad renal crónica o en individuos normales.

Estas fórmulas tienen sus limitaciones, ya que para valores de FG inferiores a 15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> sobreestiman el FG, especialmente la fórmula de Cockcroft-Gault. Para valores de FG entre 15 y 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, ambas muestran mayor exactitud diagnóstica, especialmente las fórmulas de MDRD. Para valores de FG entre 60 y 90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> el comportamiento de las ecuaciones es variable en función del tipo de población estudiada y del método de creatinina utilizado. En el caso de sujetos con FG iguales o superiores a 90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, o en pacientes con nefropatía diabética incipiente que cursan con hiperfiltración, las ecuaciones infraestiman el valor real del filtrado y no es aconsejable su utilización, esta infraestimación es mayor para las fórmulas del MDRD.

Estas ecuaciones no son útiles en pacientes inestables en sus niveles de creatinina. Por ello no deben utilizarse para estimar el FG durante el fracaso renal agudo ni en la fase de resolución de este proceso. Tampoco deben emplearse en situaciones extremas de edad y peso, pacientes que siguen dietas especiales, alteraciones de la masa muscular, hepatopatía grave, embarazo, estudio de donantes renales *de vivo* o para el ajuste de fármacos de elevada toxicidad y eliminación renal (**Tabla 3**). En estas situaciones es más correcto emplear el aclaramiento de creatinina.

A pesar de sus limitaciones, la estimación del FG mediante estas fórmulas es mucho más precisa que utilizar únicamente la [Cr]. En la actualidad la fórmula de MDRD abreviada, debido a su facilidad de implementación en los laboratorios y a su mayor precisión, es la ecuación recomendada por la mayoría de sociedades científicas. Además, la reciente guía *K/DOQI* ha propuesto la definición y clasificación de la enfer-

---

**Tabla 3. Condiciones en que es aconsejable medir el aclaramiento de creatinina mediante recogida de orina de 24 horas. Modificada de<sup>(5)</sup>**

---

Edades extremas (< 18 años y > 70 años)
Índice de masa corporal bajo (< 18,5 kg/m <sup>2</sup> ) u obesidad
Dieta vegetariana
Embarazo
Enfermedades músculo-esqueléticas
Paraplejía o cuadraplejía
Amputación de extremidades
Cambios rápidos de función renal
Ajuste de dosis de fármacos nefrotóxicos y que son eliminados por vía renal
Potencial donante de riñón
Hepatopatía grave

---



medad renal crónica en base a las cifras del FG estimadas mediante las fórmulas descritas. En este sentido existe una iniciativa reciente de la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular, y que está avalada por la Sociedad Española de Nefrología, para incorporar próximamente la estimación del FG a los informes de laboratorio mediante la fórmula de MDRD abreviada (ver <http://www.seqc.es/article/articleview/785/1/182/>).

## Otros métodos para estimar el filtrado glomerular

La cistatina C es una proteína de bajo peso molecular miembro de la superfamilia de inhibidores de las cisteín-proteasas, que es producida por todas las células nucleadas de forma constante, y no está influenciada por la masa muscular o la dieta. La cistatina C se filtra libremente por el glomérulo y se metaboliza a nivel tubular

Los niveles de cistatina C se relacionan más estrechamente con el FG que los niveles de creatinina, y varios estudios han demostrado su mayor sensibilidad para detectar insuficiencia renal leve que la [Cr]<sup>(10)</sup>. También se han descrito fórmulas para estimar el FG a partir de la cistatina C y algunos estudios iniciales parecen evidenciar una mayor precisión que las fórmulas basadas en la creatinina<sup>(11)</sup>.

Por ello, parece que la cistatina C puede ser más precisa para evaluar la función renal que la [Cr], aunque su sensibilidad y especificidad en diferentes poblaciones y patologías no está del todo aclarada y se necesitan más estudios para confirmar su utilidad clínica. Además, el coste económico de su determinación es sensiblemente superior al de la [Cr], por lo que todavía no se puede recomendar su utilización generalizada en la práctica clínica.

## EVALUACIÓN DE LA ALBUMINURIA

El aumento de la excreción de albúmina en orina es generalmente un marcador de daño renal debido a diabetes, hipertensión o enfermedad glomerular. También ha demostrado ser un marcador precoz de progresión de la enfermedad renal, marcador de riesgo cardiovascular, e incluso de muerte<sup>(12,13)</sup>. La medida de la albuminuria o proteinuria en orina de 24 horas se considera el método de referencia para medir la excreción urinaria de estas. Alternativamente se ha propuesto la recogida de orina en período nocturno, aunque actualmente se aconseja la medida del cociente proteína/creatinina o albúmina/creatinina en un muestra de orina aislada de primera hora de la mañana, ya que también ofrece una estimación precisa evitando, en la mayoría de los casos, la recogida de orina de 24 horas<sup>(13,14)</sup>. La corrección con el cociente proteína/creatinina se hace para evitar las variaciones en la concentración urinaria de proteínas según el nivel de hidratación, siendo la recogida cómoda y facilitando la monitorización. La determinación en orina de 24 horas o en orina minutada presenta, por otra parte, la limitación mencionada anteriormente de la incorrecta recogida de orina.

Se considera normal una excreción de albúmina en orina < 20 mg/día. Valores persistentes de albuminuria de entre 30 y 300 mg/día reciben el nombre de *microalbuminuria*, denominada así porque se refiere a la excreción urinaria de albúmina en cantidad superior a lo normal, pero inferior al límite de detección de las tiras reactivas, por lo que requiere técnicas de inmunoensayo para su determinación. Valores superiores a

**Tabla 4. Definiciones de microalbuminuria y macroalbuminuria según la excreción urinaria de albúmina**

	Tipo de muestra (unidades)			
	Orina 24 h (mg)	Orina minutada (µg/min)	Muestra aislada. Cociente albúmina/creatinina (mg/g)	Muestra aislada no ajustada a la creatinina (mg/L)
Normal	< 30	< 20	< 30	< 20
Microalbuminuria	30-299	20-199	30-299	20-199
Macroalbuminuria	≥ 300	≥ 200	≥ 300	≥ 200

Se han propuesto unos límites específicos para cada sexo para minimizar la influencia de la distinta producción y excreción urinaria de creatinina ('K/DOQI': varones >17 mg/g y mujeres > 25 mg/g), aunque la recomendación para su uso no es unánime en las distintas guías.

300 mg/día corresponden al término *albuminuria* o *macroalbuminuria*. En la **Tabla 4** se muestran los valores que definen cada una de estas situaciones.

En caso de que la determinación de microalbuminuria en orina sea positiva, es necesario confirmar su positividad en 2 de 3 muestras de orina, a lo largo de un período de 3-6 meses, dada la gran variabilidad de la excreción urinaria de albúmina. Existen una serie de situaciones que pueden condicionar una elevación transitoria de la excreción urinaria de albúmina, y que es preciso descartar antes de calificar como positivo un valor elevado de la misma: ejercicio físico intenso, dieta hiperproteica, infección activa, insuficiencia cardíaca congestiva, mal control glicémico en pacientes diabéticos, HTA mal controlada, infección urinaria o vaginal o hematuria.

La proteinuria también puede estimarse mediante el cociente proteinuria/creatinina en una muestra de orina aislada, recogida preferentemente en la primera hora de la mañana. Se considera positivo un valor superior a 200 mg/día, determinado en orina de 24 horas, o un cociente proteinuria/creatinina > 200 mg/g. Respecto a las tiras reactivas, una proteinuria positiva de 1+ en una muestra aislada suele corresponder a una cifra > 300 mg/L, aunque puede ser menor. Una proteinuria ≥ 2+ corresponde siempre a una proteinuria significativa y debe ser cuantificada.

Otro aspecto importante es que el riesgo cardiovascular y renal asociado a la albuminuria es independiente y acumulativo del riesgo asociado a la insuficiencia renal<sup>(5)</sup>. Además, es un factor de riesgo modificable, ya que la reducción de la albuminuria con el tratamiento antihipertensivo (especialmente, con agentes inhibidores del sistema renina-angiotensina) se asocia con una menor progresión de la enfermedad renal<sup>(5)</sup> y con una reducción del riesgo cardiovascular<sup>(15)</sup>. Por ello, debe ponerse especial énfasis en su detección y tratamiento.

## DIAGNÓSTICO PRECOZ DE LA ERC

La enfermedad renal crónica representa un factor de riesgo de desarrollo de insuficiencia renal terminal, pero también es un importante factor de riesgo cardiovascular y

**Tabla 5. Situaciones de riesgo aumentado de desarrollar enfermedad renal crónica**


---

Edad igual o superior a 60 años
Hipertensión arterial
Diabetes mellitus
Enfermedad cardiovascular previa
Enfermedades autoinmunes
Presencia asociada de otros factores de riesgo cardiovascular: síndrome metabólico, obesidad, dislipidemia o tabaquismo
Historia de ingesta crónica de fármacos nefrotóxicos (AINE)
Litiasis urinaria recurrente, obstrucción del tracto urinario, infecciones urinarias
Historia familiar de enfermedad renal crónica
Masa renal disminuida (nefrectomía, agenesis renal, etc.)
Bajo peso al nacer
Minorías étnicas (raza afroamericana)

---

de mortalidad. Además, su prevalencia es relativamente elevada y se prevé un aumento importante de la misma en los próximos años. Por su naturaleza, la ERC es en muchos casos asintomática, por lo que está infradiagnosticada y, consiguientemente, infratratada. Por ello, es fundamental un diagnóstico precoz de la ERC, tanto para prevenir la progresión de la enfermedad renal como para reducir el riesgo cardiovascular y la mortalidad asociados. El diagnóstico precoz es sencillo y se basa en la determinación de la [Cr], para estimar el FG mediante fórmulas, y la obtención de una muestra de orina aislada para medir el cociente albúmina/creatinina. Este cribado debe hacerse en todos los sujetos con un riesgo aumentado de desarrollar ERC (**Tabla 5**).

No se ha estudiado la frecuencia con la que se debería evaluar la función renal en los grupos de alto riesgo de desarrollo de ERC, pero las recomendaciones sugieren una evaluación anual<sup>(5)</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events and hospitalization. *New Engl J Med.* 2004; 351: 1296-305.
2. 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.
3. Ishani A, Grandits GA, Grimm RH, Svendsen KH, Collins AJ, Prineas RJ, et al.; for the MRFIT Research Group. Association of single measurements of dipstick proteinuria, estimated glomerular filtration rate, and hematocrit with 25-year incidence of end-stage renal disease in the multiple risk factor intervention trial. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17: 1444-52.

4. National Kidney Foundation, K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002; 39: S1-266.
5. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2005; 67: 2089-100.
6. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976; 16: 31-41.
7. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Ann Intern Med.* 1999; 130: 461-70.
8. Levey AS, Greene T, Kusek J, Beck JB, Group MS. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *J Am Soc Nephrol.* 2000; 11: A0828 (abstract).
9. Coresh J, Stevens LA. Kidney function estimating equations: where do we stand? *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2006; 15: 276-84.
10. Coll E, Botey A, Álvarez L, Poch E, Quinto L, Saurina A, et al. Serum cystatin C as a new marker for non-invasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. *Am J Kidney Dis.* 2000; 36: 29-34.
11. Rude AD, Bergstralh EJ, Slezak JM, Bergert J, Larson TS. Glomerular filtration rate estimated by cystatin C among different clinical presentations. *Kidney Int.* 2006; 69: 399-405.
12. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA.* 2001; 286: 421-6.
13. Keane WF, Eknoyan G. Proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, elimination (PARADE): a position paper of the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis.* 1999; 33: 1004-10.
14. Shidham G, Hebert LA. Timed urine collections are not needed to measure urine protein excretion in clinical practice. *Am J Kidney Dis.* 2006; 47: 8-14.
15. Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, et al. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: Losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study. *Hypertension.* 2002; 45: 198-202.

# Capítulo 2

---

## Enfermedad cardiovascular y función renal. Mecanismos patogénicos

I. González Maqueda

Servicio de Cardiología.  
Hospital Universitario La Paz. Madrid

### INTRODUCCIÓN

La insuficiencia renal crónica (IRC) se asocia con un significativo incremento de riesgo de morbimortalidad cardiovascular (CV) al margen de la presencia o ausencia de factores de riesgo cardiovasculares (FRCV) tradicionales, como diabetes (DM), hipertensión (HTA), niveles de lipoproteínas y hábito tabáquico, hasta el punto de ser considerada FRCV independiente según la National Kidney Foundation, la American Heart Association y el Seventh Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure<sup>(1)</sup>. Se define la IRC como un daño renal persistente con una tasa de filtrado glomerular (FG) reducida, de menos de 60 mL/min por 1,73 m<sup>2</sup> durante al menos tres meses. Un FG inferior a estas cifras es predictor de evolución CV adversa. En el Cardiovascular CALT Study se ha comprobado una relación directa, tipo dosis-respuesta, entre los niveles plasmáticos de cistatina C, proteína básica procedente de las células nucleadas propuesta recientemente como marcador del FG, con la mortalidad, los episodios CV y la incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), en más de 4.000 pacientes mayores de 65 años<sup>(2)</sup>.

Los pacientes con IRC, comparados con los de función renal normal, muestran mayor prevalencia de cardiopatía isquémica (CI), en cualquiera de sus formas clínicas, incluida la isquemia silente; arritmias ventriculares complejas, fibrilación auricular (FA), hipertrofia ventricular izquierda (HVI), rigidez y calcificación arterial; calcinosis del anillo mitral y de la válvula aórtica. Los episodios CV ocurren más frecuentemente que los renales en pacientes con IRC, que fallecen por causa CV antes de alcanzar un estadio de insuficiencia renal terminal (IRT). Las tablas de Framingham subestiman el riesgo CV en la IRC, sugiriendo que otros factores, además de los clásicos, contribuyen a su peor pronóstico. Los marcadores inflamatorios y protrombóticos

como proteína C-reactiva de alta sensibilidad (PCR), fibrinógeno, interleuquina 6 (IL-6) y factor VIII, niveles anormales de lipoproteína (a) (Lp[a]), apolipoproteína (apo), homocisteína, anemia y disfunción endotelial son más prevalentes en la IRC. Si todos estos factores interactúan entre sí para incrementar el riesgo evolutivo –y, en ese caso, de qué forma– no está probado, aunque, para mejorar el pronóstico, parece evidente una estrategia multifactorial que interrumpa los diferentes mecanismos de progresión tanto de la IR como de la afectación CV: estilo de vida, control glucémico intensivo, mejora de la resistencia insulínica (RI), estricto control tensional, bloqueo avanzado del sistema renina-angiotensina (SRA), terapia antifibrótica, bloqueo de aldosterona, mayor utilización de estatinas y adecuado control de la anemia. Nuevas actuaciones, algunas de aplicación inmediata y otras en un futuro próximo, aportarían beneficios adicionales: inmunosupresión, terapia génica, terapia y reemplazamiento enzimático, modulación de citoquinas, bloqueo de endotelina, modulación del óxido nítrico (ON), inhibición de vasopeptidasa, agentes antioxidantes, utilización de glicosaminoglicanos y aplicación de principios farmacogenómicos<sup>(1)</sup>.

## LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN LA INSUFICIENCIA RENAL: LAS EVIDENCIAS

Más de 400.000 estadounidenses sufren IRT de los que 300.000 están sometidos a hemodiálisis (HD) con una tasa de mortalidad superior al 20 % anual, más de la mitad de causa CV<sup>(3)</sup>. La creatinina (Cr) elevada se relaciona con la mortalidad CV y por todas las causas, pero su fiabilidad como marcador de función renal es limitada, mostrando una correlación no lineal con el FG, en función de la edad, sexo, raza y la masa corporal magra, por lo que se prefiere la determinación del FG. En el estudio Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC), la Cr se asoció con mayor tasa de episodios coronarios e ictus en pacientes de mediana edad con anemia, pero no en ausencia de anemia<sup>(4)</sup>. No está claro si la anemia es por sí misma un FRCV independiente o un simple marcador de IR más avanzada. Existe una aparente asociación inversa entre el nivel de hemoglobina (Hb) y el riesgo CV. Por debajo de 13 mg/dL de Hb, aumenta significativamente la morbimortalidad CV, especialmente secundaria a la ICC, y correcciones aún parciales, mejoran el pronóstico<sup>(5)</sup>. En poblaciones de alto riesgo, la proteinuria y la reducción del FG son claros FRCV independientes, aunque los datos son menos consistentes en sujetos de bajo riesgo. Así, el FG reducido resultó ser un factor predictivo de enfermedad cardiovascular (ECV) en los estudios ARIC y NHANES II, pero no en el Framingham ni en el NHANES I<sup>(6)</sup>. En el Cardiovascular Health Study (CHS), la probabilidad de episodios CV al cabo de tres años aumentó cuando el FG bajaba de 70 mL/min<sup>(7)</sup>, aunque los datos fueron menos expresivos tras el ajuste con los FRCV clásicos. Go *et al.*<sup>(3)</sup> comprobaron una relación no lineal entre el FG y el riesgo de muerte, episodios CV y hospitalizaciones, con mayor riesgo a partir de un FG menor de 60 mL/min. Un FG menor de 30 mL/min en ausencia de HD se correlaciona con mortalidad por todas las causas muy elevada (11,4-14,1 % persona/año).

La presencia de IR leve-moderada después de un infarto de miocardio (IAM) aumenta la tasa de acontecimientos adversos a los 30 y 180 días. También la IR preexistente ensombrece el pronóstico post-IAM complicado con disfunción sistólica ventricular izquierda o ICC<sup>(1,3)</sup>. Los pacientes de alto riesgo que han sobrevivido a un

IAM presentan elevada prevalencia –aproximadamente, un tercio– de IR, que, a su vez, es un poderoso predictor independiente de nuevos episodios CV, fatales y no fatales, de forma progresiva. A partir de un FG de 81,0 mL/min, cada reducción de 10 mL, el riesgo de muerte o evento no fatal aumenta un 10 %<sup>(8)</sup>.

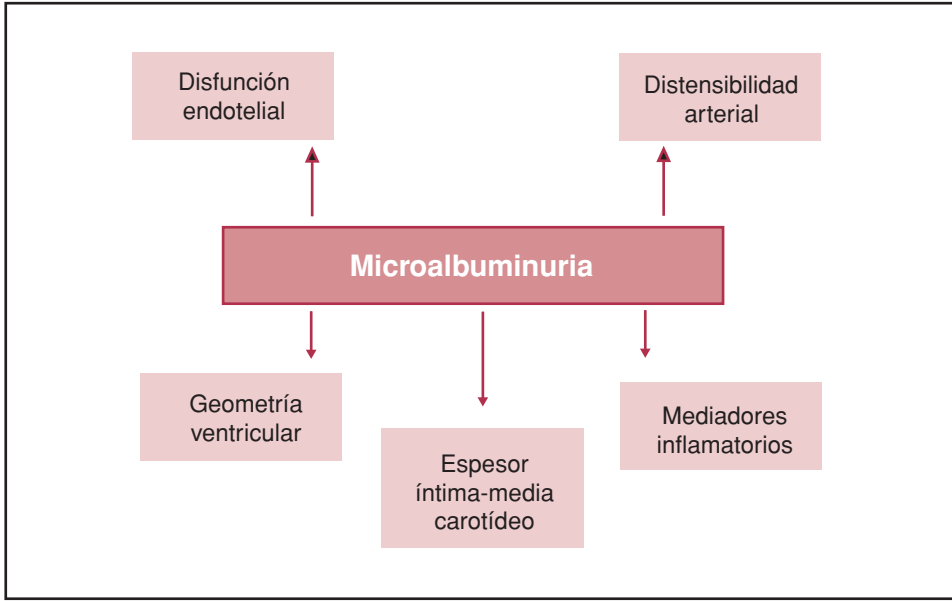
La IR fue muy prevalente en pacientes sometidos a cirugía coronaria (CC), en base al FG estimado por la fórmula MDRD (Modification of Diet in Renal Disease). El 51 % padecían una nefropatía de grado II (FG de 60-90 mL/min); el 24 %, de grado III (30-59 mL/min); el 2 %, IV (FG < 30 mL/min); y el 1,5 %, V (diálisis). La mortalidad posoperatoria aumentó desde el 1,3 % en los de grado II a más del 9 % en los de grado IV y V<sup>(9)</sup>. Por cada aumento de 10 mL/min del FG, la mortalidad global se redujo un 20 %, y la de los 30 días, un 32 % en 2.067 operados de forma consecutiva<sup>(10)</sup>.

## La evidencia de la microalbuminuria

La presencia de microalbuminuria (MA) delata un daño renal incipiente y conlleva mayor morbimortalidad CV, tanto en diabéticos como no diabéticos. Incluso niveles muy bajos de MA se asocian a un mayor riesgo de CI y muerte, independientemente de la edad, sexo, obesidad, función renal, HTA o DM. El riesgo relativo de CI asociado a MA en no diabéticos fue de 2,3 al margen de la presencia de otros FRCV. Tanto en el estudio HOPE como en el LIFE, la MA se asoció a mayor tasa de episodios clínicos y, a la vez, los pacientes con MA mostraron mayor beneficio con el tratamiento que los normoalbuminúricos<sup>(11)</sup>. En pacientes que han sufrido un IAM tanto la albuminuria como la tasa de escape trasvascular de albúmina están aumentadas. La MA es un factor de mal pronóstico tras la revascularización miocárdica, tanto mediante CC como por angioplastia. Incluso leves deterioros de la función renal después de un IAM comprometen el pronóstico. Los niveles normales de excreción urinaria de albúmina (EUA) también muestran relación continua con episodios clínicos<sup>(11)</sup>.

La MA coincide con otros FRCV, tanto convencionales –o *clásicos*– como no convencionales. Se relaciona con la gravedad de la HTA, especialmente con los parámetros de la MAPA. La presión de pulso (PP), potente predictor de riesgo CV, sobre todo en ancianos, también se correlaciona estrechamente con la MA. La presencia de MA en hipertensos se asocia a un incremento de 2,5 veces del riesgo de complicaciones CV, como HVI e isquemia miocárdica, así como mayor grosor de la pared carotídea, más afectación retiniana y de enfermedad vascular periférica. Los hipertensos con MA muestran un ritmo circadiano de su perfil tensional alterado, con predominio de los hipertensos sin descenso fisiológico nocturno ('no *dippers*'), comprobándose una asociación entre ausencia de caída tensional nocturna y prevalencia de retinopatía, nefropatía y enfermedad macrovascular. Los predictores más potentes de la TS nocturna son la MA ( $p < 0,001$ ) y la edad ( $p < 0,01$ ). La prevalencia de HVI es más elevada en los hipertensos sin caída tensional nocturna, así como el espesor del anillo aórtico y el tamaño de la aurícula izquierda. La EUA se correlaciona con los parámetros ecocardiográficos, independientemente de los niveles de TA, edad y sexo, siendo el índice de masa ventricular izquierda más elevado en hipertensos con MA ( $p < 0,001$ ), con mayor prevalencia de HVI concéntrica ( $p < 0,001$ )<sup>(1,11)</sup>.

La MA y la hiperlipidemia también se encuentran frecuentemente asociadas independientemente de la dieta o índice de masa corporal (IMC). La relación entre la MA



**Figura 1.** *Microalbuminuria y marcadores de arterioesclerosis subclínica. La microalbuminuria se relaciona con todos ellos.*

y la dislipidemia no se explica por la obesidad o el incremento del IMC, pero puede ser secundaria a la hiperinsulinemia y la RI observada en los obesos. Las alteraciones lipídicas pueden contribuir al daño renal y, por tanto, a la MA, acelerando la arterioesclerosis, ya que las dietas enriquecidas en colesterol pueden causar albuminuria y glomeruloesclerosis en diferentes especies animales y, a la vez, el tratamiento con estatinas disminuye el daño renal en modelos experimentales<sup>(11,12)</sup>. La MA se asocia con componentes del síndrome metabólico (SM). Existe correlación entre la EUA, los niveles de insulina plasmática en ayunas y la gravedad de la enfermedad coronaria, así como una asociación positiva entre EUA y niveles de triglicéridos (TG), apo B, e inversa con colesterol HDL (c-HDL).

La albuminuria predice la gravedad de la arterioesclerosis<sup>(1,11,12)</sup>. Los hipertensos con MA muestran TG más elevados, c-HDL más bajo y mayor cociente LDL/HDL. Existe una correlación positiva entre la Lp(a) y la presencia de MA. Los hipertensos con MA presentan mayor RI, con una reducción del 35 % en la captación periférica de glucosa y una estrecha correlación entre la EUA y los niveles de glucosa sérica, siendo la presencia de MA un potente predictor para el futuro desarrollo de DM-2. La hiperinsulinemia podría contribuir a la aparición de MA a través de la alteración de la función endotelial. A su vez, la disfunción endotelial podría ser la causa de la MA y de la RI. La MA se asocia a mayor extravasación transcapilar de la albúmina e incremento del factor de Von Willebrand y otros marcadores de disfunción endotelial. La presencia de MA puede identificar una situación de disfunción endotelial generalizada CV y renal y un incremento en el estrés oxidativo<sup>(12,13)</sup>. Existe una clara asociación entre MA y los marcadores inflamatorios (PCR y fibrinógeno)<sup>(13)</sup>. Los marcadores de disfunción endotelial y de inflamación, así como la MA, progresan de forma paralela en diabéticos y se relacionaron con la tasa de mortalidad<sup>(13)</sup>. En 7.317 pacientes no diabéticos la PCR se

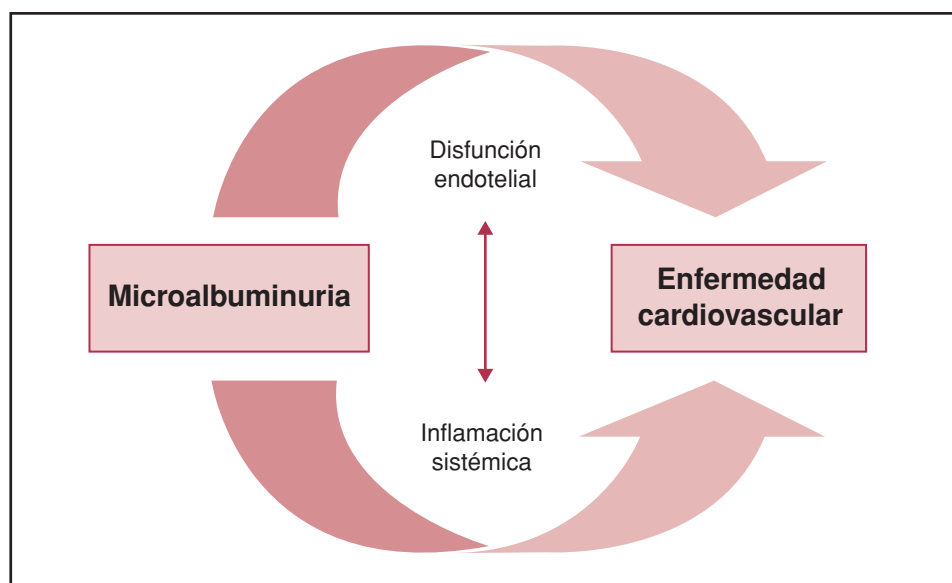


asoció con la MA y el deterioro de la función renal basado en el aclaramiento de  $\text{Cr}^{(14)}$ . Estos datos sugieren que la inflamación puede impactar negativamente en la función renal, así como en la evolución CV, sobre todo en pacientes con RI que evolucionan de la obesidad a la DM (**Figuras 1-4**).

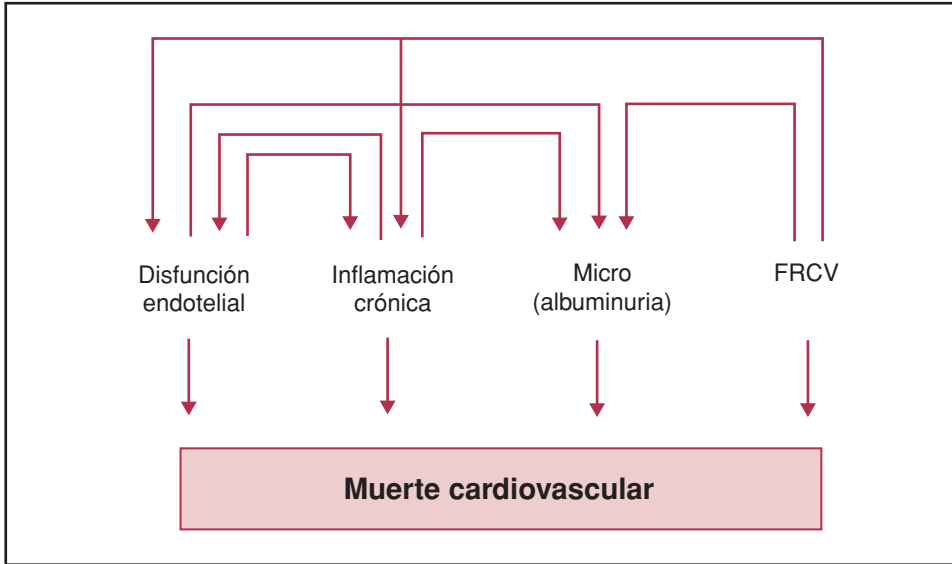
### El papel del ácido úrico

El ácido úrico (AU) se encuentra frecuentemente elevado en pacientes de riesgo CV sobre todo hombres y mujeres posmenopáusicas ya que los estrógenos son uricosúricos<sup>(15)</sup>. La reducción del FG disminuye la excreción de AU, por lo que la hiperuricemia suele estar presente en la IRC. Las tiazidas lo incrementan al estimular su reabsorción, junto al sodio, en el túbulo proximal, y la ingesta de alcohol aumenta la generación de uratos y decrece su excreción. La insulina también estimula la reabsorción de sodio y uratos en el túbulo proximal, lo que justifica la hiperuricemia en la RI.

La hiperuricemia predice el desarrollo de ECV tanto en la población general, como en hipertensos y en pacientes con afectación CV previa; la incidencia de ictus en diabéticos y no diabéticos, así como de HTA e IR en la población general. Existe una relación continua entre el AU y los niveles de TA –sobre todo, en jóvenes–, y los animales con daño renal desarrollan HTA sensible a la sal en relación directa con los niveles de AU<sup>(15)</sup>. La hiperuricemia es un predictor independiente de HTA y se correlaciona con la actividad de la renina plasmática en ratas. Aunque el AU pudiera tener cierto efecto antioxidante, los datos fisiopatológicos y clínicos demuestran más bien que se trata de un agente oxidante. La xantina-oxidasa, fuente de AU, genera también sustancias oxidantes y, por tanto, disfunción endotelial, lo que explica la asociación del

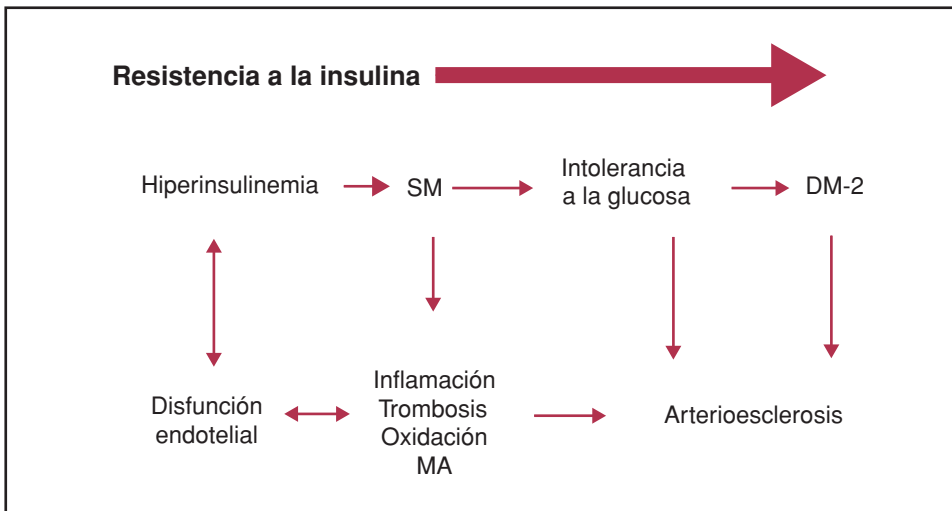


**Figura 2.** La microalbuminuria contribuye a la enfermedad cardiovascular a través de la disfunción endotelial y la inflamación sistémica, a su vez, estrechamente relacionadas entre sí.

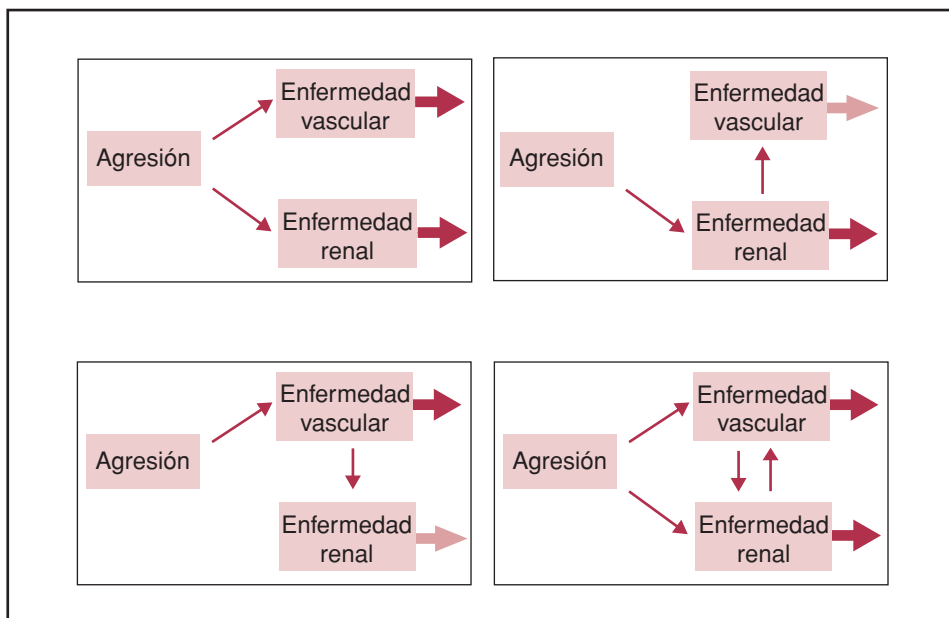


**Figura 3.** La interrelación entre disfunción endotelial, inflamación, microalbuminuria y factores de riesgo clásicos contribuye a la muerte de origen cardiovascular.

AU con la disfunción endotelial y la menor biodisponibilidad del ON en situaciones como la ICC y la DM. La infusión de AU en sanos reduce la vasodilatación endotelio-dependiente en el antebrazo. La hiperuricemia también se asocia con la activación de las plaquetas circulantes, reflejo de disfunción endotelial. A su vez, el alopurinol, que inhibe la xantino-oxidasa bloqueando la formación de AU y oxidantes, puede revertir, al menos parcialmente, la disfunción endotelial en ICC y en DM-2, y consigue reducir las complicaciones CV tras la CC. El AU tiene efectos proinflamatorios, al menos



**Figura 4.** La microalbuminuria (MA) se relaciona con la resistencia a la insulina y los componentes del síndrome metabólico (SM).



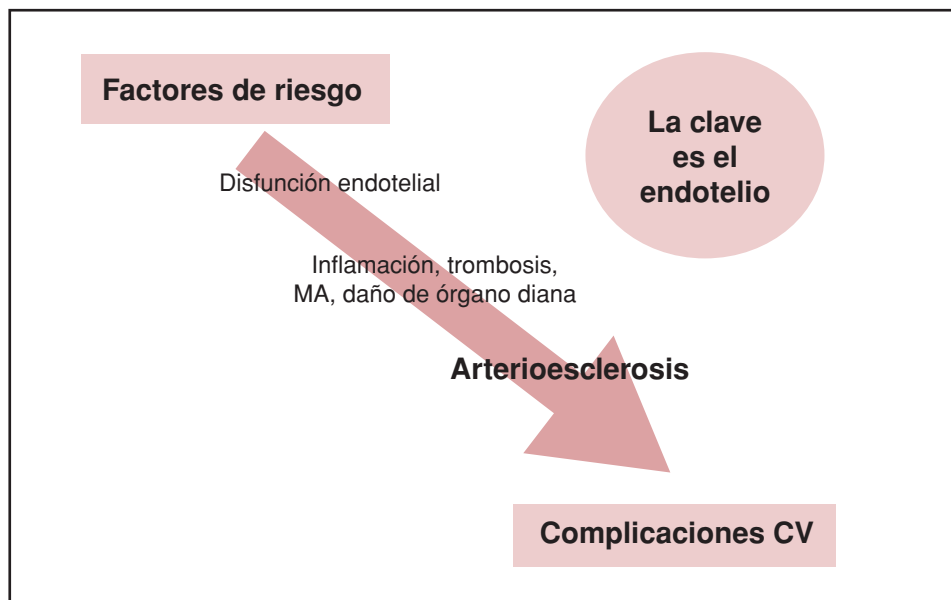
**Figura 5.** Diferentes posibilidades que vinculan a la enfermedad vascular y a la renal.

a nivel experimental, al estimular la síntesis de la proteína quimiotáctica de los monocitos (MCP-1) en las células musculares lisas (CML) de ratas y la producción de IL-1 $\beta$ , IL-6 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) por monocitos mononucleares. En el interior de las CML, el AU activa mitógenos específicos que dan lugar a ciclooxigenasa 2, tromboxano local y sobreexpresión de factor de crecimiento derivado de las plaquetas A (PDGF-A). Todo ello sugiere un papel como mediador en la respuesta inflamatoria sistémica ligada a los episodios CV bien del AU bien de la xantino-oxidasa. Pero la relación del AU con los episodios CV muestra una clara curva en J<sup>(15)</sup>. De forma especulativa podría atribuirse el mayor riesgo CV de los niveles más bajos de AU a la menor actividad antioxidante, mientras que el mayor riesgo con los niveles más altos estaría en relación con la capacidad del AU de inducir HTA y enfermedad vascular.

## MECANISMOS FISIOPATOGÉNICOS

Aunque se han invocado diversos mecanismos, el proceso fisiopatológico que explicaría la asociación de la IRC con el desarrollo de ECV es complejo<sup>(1,3,4,16)</sup>. No está claro si inicialmente una o más noxas deterioran el riñón y este deterioro induce afectación CV con evolución secundaria a la renal o bien al contrario, con afectación CV inicial que deteriora el riñón con evolución secundaria a la CV, o bien el deterioro tiene el mismo origen y cada afectación sigue su propio curso, o, quizá, lo más probable es que los agentes agresores sean los mismos y que, una vez establecidas, ambas afectaciones interactúen entre sí como un círculo vicioso que progresa en función de factores individuales.

Sea como fuere, cuando el FG cae por debajo de 60 mL/min, se alteran muchas funciones fisiológicas y reguladoras del riñón, se reduce la síntesis de eritropoyetina,



**Figura 6.** La asociación de la microalbuminuria (MA) con los factores de riesgo tradicionales, el daño de órganos diana y, en definitiva, las complicaciones cardiovasculares (CV) ponen de manifiesto el protagonismo del endotelio.

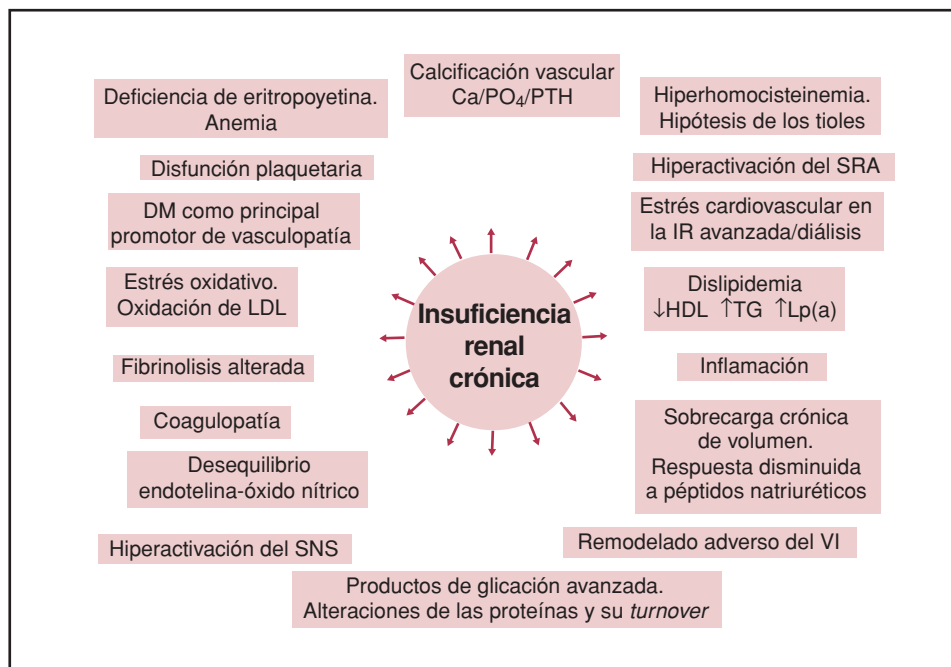
con la anemia consiguiente, y de 1,25-(OH)-vitamina D, que, a su vez, altera la homeostasis calcio-fosfato y aumenta la hormona paratiroidea, por lo que ya de entrada se favorece la calcificación vascular y se reduce la capacidad de transporte de oxígeno, aumentando el riesgo CV<sup>(5)</sup> (**Figura 5**).

La asociación entre IR y afectación CV se explicaría globalmente por tres factores:

- Elevada prevalencia de los FRCV clásicos en los pacientes con IR.
- Mayor agresividad de los mismos a la hora de provocar lesión de órgano diana.
- Anomalías concomitantes que crean un ambiente propicio para la ECV, como disfunción endotelial generalizada, desequilibrio coagulación-fibrinólisis, inflamación y otros FR no tradicionales.

Diversos marcadores de riesgo de mortalidad CV coinciden con la IRT: hipertrofia ventricular izquierda (HVI), espesor íntima-media carotídeo, rigidez arterial, calcificación aórtica, inflamación y estado procoagulante, disfunción endotelial y estrés oxidativo, anemia, alteraciones de la hemostasis calcio-fosfato, albuminuria, proteinuria, homocisteinemia e hiperuricemia (**Figura 6**)<sup>(1,3-5,16)</sup>.

La prevalencia de FRCV clásicos en la IR aumenta con la progresión de la enfermedad y, a su vez, agrava el deterioro renal. Se considera la HTA como el mayor determinante de progresión de la IR y predictiva de HVI, CI y episodios iniciales de ICC. Aunque globalmente hay una relación inversa entre la TA y la mortalidad en pacientes en HD, análisis separados comprueban que la TAS y, mejor, la PP predicen los episodios CV fatales o no, mientras que la TAD mantiene la relación inversa. Aunque se supone que la dislipidemia contribuye a la elevada incidencia de ECV en la IRC, aún no se ha realizado el ensayo definitivo que demuestre esa relación que, a su vez, puede variar según el daño renal y la modalidad del tratamiento de la IRT. Las lipoproteínas de baja



**Figura 7.** Fisiopatología de la afectación cardiovascular en la insuficiencia renal crónica. Ca: calcio; HDL: lipoproteína de alta densidad; LDL: lipoproteína de baja densidad; Lp(a): lipoproteína a; PO<sub>4</sub>: fósforo; PTH: hormona paratiroidea; SRA: sistema renina-angiotensina; SNS: sistema nervioso simpático; TG: triglicéridos.

densidad (LDL e IDL) generalmente no se encuentran elevadas en pacientes en HD, pero su catabolismo está muy enlentecido prolongando su presencia en plasma, lo que favorece los procesos proaterogénicos. En base a la fisiopatología se asume que el control lipídico en la IR reduce los episodios y complicaciones CV, pero se desconoce si enlentece la progresión de la IR<sup>(17)</sup>.

Probablemente sea la sinergia entre los FRCV coincidentes lo que perpetúa y agrava la IR, potenciando su capacidad de daño, más con la edad y en mujeres. Pacientes no diabéticos con deterioro progresivo de la IR muestran niveles iniciales de apo A-IV y de TG más elevados, así como c-HDL más bajo, que los de función renal estable. La apolipoproteína de pequeño tamaño, junto a elevados niveles de Lp(a), predice el desarrollo de arterioesclerosis, pero la asociación con los episodios CV es más estrecha con las isoformas pequeñas que con su elevada concentración<sup>(18)</sup>. Sin embargo, atorvastatina no logró reducir la incidencia de la variable principal, muerte de origen cardíaco, infarto no fatal o ictus, en diabéticos en HD a los cuatro años, probablemente por dosis o período de tratamiento insuficiente<sup>(19)</sup>.

El estudio ARIC<sup>(20)</sup> confirmó la coincidencia de FRCV tradicionales, como el sexo masculino, tabaquismo, HTA, DM e hipercolesterolemia con la IRC; pero, también, la presencia de otros no tradicionales, como perímetro de la cintura abdominal, apo B, anemia, hipoalbuminemia e hiperfibrinogenemia. Factores como malnutrición, inflamación, anemia, desequilibrio calcio-fósforo, homocisteína y fibrinogenemia han generado mucha atención (**Figura 7**).

Parece evidente que las alteraciones de la homeostasis calcio-fosfato predicen la mortalidad CV en pacientes con IRC aunque su mecanismo fisiopatológico no está del todo aclarado. Los pacientes en hemodiálisis crónica presentan elevadas concentraciones de fósforo, calcio y hormona paratiroidea que, a su vez, se correlacionan con aumento de mortalidad CV y de cualquier causa<sup>(21)</sup>, y en 6.730 pacientes con IRC del Veterans' Affairs Consumer Health Information and Performance Sets (CHIPS) se pudo comprobar que niveles séricos de fosfato superiores a 3,5 mg/dL se correlacionaban directamente con la mortalidad independientemente de la presencia de otros FRCV y del FG<sup>(22)</sup>. Sin embargo, estos datos no implican necesariamente un efecto tóxico directo del fosfato sino, más bien, un marcador de IR más avanzada, y por tanto, un ambiente aterotrombótico más acentuado (**Figura 7**).

### **Inflamación, estrés oxidativo y disfunción endotelial: un 'continuum'**

La inflamación es parte de la fisiopatología de la IR y se asocia con todos los factores de riesgo mayores modificables de disfunción renal. Los marcadores inflamatorios permanecen elevados en pacientes con IR. La PCR elevada predice la mortalidad total y CV en pacientes en HD y el empeoramiento de la función renal en sujetos sin enfermedad renal manifiesta, así como la HTA considerada como el factor de riesgo más importante para el desarrollo de IR. Además, y de forma paralela, la PCR es un predictor independiente de ECV y añade información pronóstica adicional a todos los niveles de riesgo, así como en el SM para cualquier nivel de tensión arterial. Del 20 al 65 % de pacientes con IR avanzada muestran niveles elevados de PCR, por condiciones dependientes de la uremia o de la HD que predispone a liberación de citoquinas proinflamatorias y a otros factores proinflamatorios que generan disfunción endotelial, así como respuestas inflamatorias sistémicas a largo plazo. Como se ha comentado anteriormente, el 60 % de las muertes de pacientes estables en hemodiálisis son de causa CV, en relación directa con el proceso inflamatorio. Los pacientes con niveles basales más elevados de PCR tuvieron un riesgo relativo (RR) 2,4 más alto de muerte por todas las causas y 1,7 de muerte CV ( $p < 0,0001$ ). La PCR elevada fue el mayor predictor de mortalidad junto con la edad y la enfermedad CV previa<sup>(13)</sup> (**Figura 7**).

En sujetos sin diabetes ni afectación renal los niveles de PCR se correlacionan con la reducción evolutiva de la filtración renal, así como la hiperfiltración compensadora, signo precoz de deterioro renal. La reducción de la masa de nefronas funcionantes conlleva aumento de la filtración de proteínas plasmáticas (proteinuria), dando lugar a excesiva reabsorción tubular de proteínas que desencadena, por un lado, hipertrofia de las células tubulares por la producción de factor de crecimiento transformador beta y, en definitiva, su transformación en mioblastos; y, por otro, fibrogénesis por expresión de colágeno tipo IV. Esa reabsorción excesiva de proteínas activa la vía del factor nuclear *kappa* B, dando lugar a la liberación de sustancias vasoactivas y citoquinas proinflamatorias, así como factores de crecimiento en el intersticio; reclutamiento de células inflamatorias, proliferación de fibroblastos, fibrosis y deterioro progresivo de la función renal. Incluso en etapas precoces de la disfunción renal hay evidencia de respuesta inflamatoria que parece contribuir al progreso de la enfermedad<sup>(23)</sup>.

La inflamación interactúa y activa múltiples mecanismos proaterogénicos. Así, la grasa visceral –especialmente– y también –en menor medida– el IMC se relacionan con los marcadores inflamatorios, IL-6, PCR, y TNF- $\alpha$ . Niveles bajos de adiponectina, adipocina procedente de la grasa visceral, se asocian con aumento de marcadores inflamatorios plasmáticos, IL-6 y PCR. La adiponectina se relaciona inversamente con la función renal en diabéticos de tipo 1 y se ha comprobado una estrecha relación entre la MA y la adiponectina con la PRC en hipertensos<sup>(11)</sup>. La hiperglicemia aguda aumenta la IL-6, el TNF- $\alpha$ , y la IL-18 y la hemoglobina glicada, memoria del control glucémico, se correlaciona estrechamente con los marcadores inflamatorios<sup>(13,23)</sup>.

El papel de la inflamación en la HTA, el mayor determinante para la progresión de la enfermedad renal, se confirma por su relación tanto con la disfunción endotelial como con la activación aumentada del SRA, la sobreexpresión de receptores de tipo I (AT1) de la angiotensina II (A-II) y en definitiva la mayor actividad de la misma que se traduce fundamentalmente en vasoconstricción y proliferación celular. La PCR también se correlaciona con los niveles tensionales en hipertensos y con el riesgo de desarrollar HTA en normotensos, incluso en pacientes sin otros FRCV<sup>(24)</sup>.

La expresión de las moléculas de adhesión, ICAM y VCAM, suponen una de las etapas más precoces de la arterioesclerosis, de ahí los esfuerzos de los investigadores en este aspecto para identificar los determinantes del inicio del proceso. Los niveles de ICAM y VCAM están aumentados en pacientes con insuficiencia renal. Bro *et al.*<sup>(25)</sup> han demostrado un incremento precoz y selectivo del ARNm de ICAM en el endotelio de ratas con aterosclerosis urémica sin cambios en la expresión ni de selectina ni de VCAM.

El principal desencadenante de la respuesta inflamatoria en los pacientes renales es el estrés oxidativo con la colaboración, o al menos complicidad, de la PCR al inicio del proceso o en la ampliación de su respuesta. El depósito de PCR en las células endoteliales genera la sobreexpresión de las moléculas de adhesión, la liberación de la MCP-1, que atrae los leucocitos para atravesar la barrera endotelial, así como liberación de endotelina 1, potente vasoconstrictor y promotor, por sí mismo, de moléculas de adhesión y de MCP-1 en las células endoteliales cerrando así un ominoso círculo. La PCR también puede inhibir la expresión de la ON sintasa endotelial (eNOs) y neutralizar el ON producido por el endotelio sano. Al menos *in vitro*, la PCR regula al alza los receptores AT1, incrementando la proliferación y migración dependiente de la A-II de las células musculares lisas, e incrementando la producción de radicales libres. Se ha comprobado un mayor depósito del complemento C5b9, así como de PCR en torno a las placas coronarias de pacientes urémicos en comparación con los urémicos<sup>(13,23,26)</sup>.

La producción exagerada de radicales libres, especies reactivas de oxígeno (ROS: *reactive oxygen species*), acentúa la disfunción endotelial, la oxidación de las partículas LDL, la expresión de su receptor, LOX-1 y las señales proinflamatorias. El anión superóxido inactiva el ON y da lugar a peroxinitrito. El aumento de las ROS promueve la degradación oxidativa de un cofactor necesario para la sintasa endotelial de la eNOs, la tetrahidrobiopterina (H4B). El desacoplamiento que se origina da lugar a más producción de anión superóxido en detrimento de la ON. La actividad de la eNOs también se reduce por niveles aumentados de su inhibidor endógeno, que es la dimetilarginina asimétrica (ADMA), favorecido por la inhibición redox-sensible de una enzima, la

dimetilarginina dimetilaminohidrolasa (DDAH). La xantina oxidasa y, sobre todo, la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) oxidasa constituyen una importante fuente vascular de anión superóxido y oxidan la H4B alterando la actividad de la eNOs. Se produce así un círculo vicioso con una producción cada vez mayor de radicales libres y menor disponibilidad de ON. A este desequilibrio contribuye la menor actividad de la superóxido dismutasa (SOD), enzima responsable de la degradación del anión superóxido. El estrés oxidativo desencadena el proceso de lipoperoxidación y formación de las LDL oxidadas, citotóxicas para las células endoteliales inhibiendo la respuesta vasodilatadora mediada por el ON y favoreciendo la agregabilidad plaquetaria. El estrés oxidativo altera el metabolismo celular de modo directo (roturas de ADN, aumento del  $\text{Ca}^{++}$  libre intracelular, daño en los transportadores de membrana y alteración de otras proteínas específicas) o indirecto (activación de proteasas secundaria al excesivo aumento de  $\text{Ca}^{++}$  libre intracelular, alteración de proteinkininas, síntesis de receptores de membrana, etc.), además de modificar la expresión genética de varias moléculas: eNOs, VCAM-1, así como de la MCP-1.

Existe una estrecha relación entre el estrés oxidativo en el riñón y el desarrollo y mantenimiento de la HTA. Hay suficiente evidencia de que el estrés oxidativo precede al desarrollo de la HTA<sup>(26)</sup>. Las especies reactivas de oxígeno pueden aumentar el tono arteriolar aferente, tanto indirectamente –por vía de potenciación del *feedback* tubuloglomerular– como directamente –por reducción de la acción del ON y por vasoconstrictores derivados del endotelio dependientes de la ciclooxigenasa-2, la activación de los receptores del tromboxano y el aumento de la vasorreactividad de las CML–. Las consecuencias de la lesión endotelial se amplifican por la exagerada respuesta sistémica del complemento, factor D, sistema CD40 y su ligando, estado protrombótico (factor de von Willebrand, dímeros) y otros que contribuyen a mayor daño vascular<sup>(26)</sup>.

La ADMA es un inhibidor selectivo de la eONs y se asocia a arterioesclerosis avanzada y exceso de episodios coronarios. Se encuentra elevada en la IR, incluso en etapas iniciales, aun en no diabéticos no fumadores<sup>(13,24)</sup>, del mismo modo que la homocisteína. El incremento de ADMA presupone disfunción endotelial, con evidente reducción de la vasodilatación endoteliodependiente. A su vez, la disfunción endotelial favorece estrés oxidativo, que incrementa la disfunción endotelial, y ambas situaciones limitan la degradación enzimática de la ADMA, lo que cierra un círculo vicioso muy trascendente. La biodisponibilidad del ON está disminuida tanto por síntesis reducida como como por el exceso de formación de radicales libres (estrés oxidativo)<sup>(13,24)</sup>.

## CONCLUSIÓN

Las complicaciones cardiovasculares, incluyendo la insuficiencia cardíaca, todas las formas clínicas de cardiopatía isquémica, ictus y enfermedad arterial periférica, representan las causas principales de morbimortalidad en la población general, y de manera especial en la insuficiencia renal crónica, de forma paralela al deterioro de la función renal. Los hipertensos de alto riesgo y edad avanzada con tasa de filtrado glomerular considerablemente reducida incluidos en el estudio ALLHAT presentaron más riesgo de desarrollar cardiopatía isquémica que el estadio terminal de su insuficiencia renal. La reducción del filtrado glomerular predice la incidencia de cardiopatía



isquémica<sup>(27)</sup>. La enfermedad subyacente que conduce a este pronóstico adverso progresa a través de varios mecanismos como hipertrofia ventricular izquierda, formación de placas de ateroma, rigidez arterial, inflamación, disfunción endotelial y estrés oxidativo. Estos mecanismos están presentes y pueden ser identificados antes de la aparición de las manifestaciones clínicas y deberían ser utilizados como marcadores de futuros episodios clínicos.

Las recomendaciones para la prevención de la afectación cardiovascular en los pacientes urémicos debe basarse en el estricto control de los factores de riesgo (dislipidemia, hipertensión, tabaquismo y diabetes), pero es preciso individualizar el riesgo en cada paciente para establecer estrategias de prevención basadas en la determinación precoz de marcadores de la enfermedad subyacente, el daño de órganos dianas y, en definitiva, la predicción de episodios clínicos. En base a los datos fisiopatológicos y clínicos los marcadores principales de riesgo de mortalidad cardiovascular o por todas las causas en los pacientes con insuficiencia renal, sobre todo avanzada, son la masa ventricular izquierda, el espesor íntima-media carotídeo, disfunción endotelial, tensión arterial, rigidez arterial medida por la velocidad de la onda de pulso, calcificaciones arteriales, anemia, así como marcadores biológicos de inflamación como la proteína C-reactiva de alta sensibilidad, la albumina sérica, la homocisteína y la dimetilarginina asimétrica.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Coresh J, Astor B, Sarnak MJ. Evidence for increased cardiovascular disease risk in patients with chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2004; 13: 73-81.
2. Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, Freid LF, Selinger SL, Newman AB, et al. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N Engl J Med*. 2005; 352: 2049-60.
3. Go AS, Chertow GM, Dongjie Fan MPH, McCulloch CE, Chi-yuan H. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004; 351: 1296-305.
4. Shik J, Parfrey PS. The clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2005; 14: 550-7.
5. Sarafidis PA, Bakris GL. Level of kidney function determines cardiovascular fate after coronary bypass graft surgery. *Circulation*. 2006; 113: 1046-7.
6. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC. 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.
7. Manjunath G, Tighiouart H, Coresh J. Level of kidney function as a risk factor for cardiovascular outcomes in the elderly. *Kidney Int*. 2003; 63: 1121-9.
8. Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ, Solomon SD, Kober L, Rouleau JL, et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2004; 351: 1285-95.
9. Cooper WA, O'Brien SM, Thourani VH, Guyton RA, Bridges CR, Szczech LA, et al. Impact of renal dysfunction on outcomes of coronary artery bypass surgery: results from the Society of Thoracic Surgeons National Adult Cardiac Database. *Circulation*. 2006; 113: 1063-70.

10. Hillis GS, Croal BL, Buchan KG, El-Shafei H, Gibson G, Jeffrey RR, et al. Renal function and outcome from coronary artery bypass grafting: impact on mortality after a 2.3-year follow-up. *Circulation*. 2006; 113: 1056-62.
11. Yuyun MF, Adler AI, Wareham NJ. What is the evidence that microalbuminuria is a predictor of cardiovascular disease events? *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2005; 14: 271-6.
12. Tuttle KR. Cardiovascular implications of albuminuria. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2004; 6 (Suppl 3): 13-7.
13. Vidt DG. Inflammation in Renal Disease. *Am J Cardiol*. 2006; 97 (Suppl 1): 20-7.
14. Stuveling E, Hillege H, Bakker S, Gans R, Jong PD, Zeeuw DD. Creactive protein is associated with renal function abnormalities in a non-diabetic population. *Kidney Int*. 2003; 63: 654-61.
15. Johnson RJ, Segal MS, Srinivas T, Ejaz A, Mu W, Roncal C, et al. Essential hypertension, progressive renal disease, and uric acid: a pathogenetic link? *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16: 1909-19.
16. Dikow R, Zeier M, Ritz E. Pathophysiology of cardiovascular disease and renal failure. *Cardiol Clin*. 2005; 23: 311-7.
17. Keane WF, Lyle PA. Kidney disease and cardiovascular disease: implications of dyslipidemia. *Cardiol Clin*. 2005; 23: 363-72.
18. Boes E, Fliser D, Ritz E, König P, Lhotta K, Mann JF, et al. Apolipoprotein A-IV predicts progression of chronic kidney disease: the mild to moderate kidney disease study *J Am Soc Nephrol*. 2006; 17: 528-36.
19. Wanner C, Krane V, Marz W, Olschewski M, Mann JFE, Ruf G, et al; for the German Diabetes and Dialysis Study Investigators. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2005; 353: 238-48.
20. Muntner P, He J, Astor BC. Traditional and nontraditional risk factors predict coronary heart disease in chronic kidney disease: results from the atherosclerosis risk in communities study. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16: 529-38.
21. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2004; 15: 2208-18.
22. Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16: 520-8.
23. Guérin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM. Cardiovascular disease in the dialysis population: prognostic significance of arterial disorders. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2006; 15: 105-10.
24. Amann K, Gross ML, Ritz E. Pathophysiology Underlying Accelerated Atherogenesis in Renal Disease: Closing in on the Target. *J Am Soc Nephrol*. 2004; 15: 1664-6.
25. Bro S, Moeller F, Andersen CB, Olgaard K, Nielsen LB. Increased expression of adhesion molecules in uremic atherosclerosis in apolipoprotein-E deficient mice. *J Am Soc Nephrol*. 2004; 15: 1495-503.
26. Wilcox CS. Oxidative stress and nitric oxide deficiency in the kidney: a critical link to hypertension? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2005; 289: R913-35.
27. Rahman M, Pressel S, Davis BR, Nwachuku C, Wright JT Jr, Whelton PK, et al. ALLHAT Collaborative Research Group. Cardiovascular outcomes in high-risk hypertensive patients stratified by baseline glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2006; 144: I33.

# Capítulo 3

---

## Riñón y presión arterial. Hipertensión arterial secundaria

V. Bertomeu Martínez, D. Núñez Pernas, P. Morillas Blasco

Servicio de Cardiología.

Hospital Universitario de San Juan. Alicante

### INTRODUCCIÓN

La valoración de todo paciente hipertenso debe perseguir, entre otros objetivos, descartar la existencia de una causa secundaria de hipertensión arterial (HTA), especialmente desde el punto de vista terapéutico, ya que su conocimiento nos va a permitir un abordaje más racional y mayor probabilidad de éxito en cuanto al objetivo tensional, pudiendo además ser potencialmente curable en algunos casos; de este modo, se evitaría el riesgo, costes e incomodidades de un tratamiento farmacológico que, en la mayoría de los pacientes, va a durar toda la vida<sup>(1)</sup>.

Únicamente en un 5 % de los pacientes adultos hipertensos se va a identificar una causa responsable del aumento de cifras tensionales, mientras que en el 95 % restante se establece el diagnóstico de HTA esencial o idiopática, de etiología desconocida<sup>(2)</sup>. En unidades médicas dedicadas específicamente al manejo del paciente hipertenso, la prevalencia de HTA secundaria oscila entre el 10-20 % de los pacientes remitidos, especialmente si presentan HTA refractaria a tratamiento antihipertensivo (no controlada con tres fármacos, a dosis adecuadas, incluyendo un diurético)<sup>(3,4)</sup>.

En la **Tabla 1** se recogen los principales criterios de sospecha de un paciente con HTA secundaria. Sólo en el grupo de pacientes donde exista una razonable sospecha de origen secundario estaría indicada la realización de pruebas más exhaustivas y específicas con el fin de identificar la etiología de base.

Si excluimos la HTA secundaria a fármacos, son la enfermedad renal y la vasculorenal, junto con el hiperaldosteronismo, las patologías que más frecuentemente se asocian como causas secundarias de elevación de la PA.

El riñón adquiere un doble protagonismo en el paciente hipertenso ya que puede ser tanto la causa como sufrir las consecuencias de la HTA<sup>(5)</sup>. Existe una relación inversa

**Tabla 1. Sospecha de etiología secundaria**

- Edad de comienzo de HTA < 20 años o > 50 años
- Nivel de PA > 180/110 mmHg
- Comienzo brusco de la HTA
- Lesiones de órganos:
  - Fondo de ojo de grado II o mayor
  - Creatinina sérica > 1,5 mg/dL\*
  - Cardiomegalia o HVI determinada por ECG
- Características indicativas de causas secundarias:
  - Hipocaliemia no provocada (hiperaldosteronismo)
  - Soplo abdominal (HTA vasculorrenal)\*
  - Palpación de riñones aumentados de tamaño (poliquistosis renal)\*
  - Elevaciones transitorias e importantes de la TA, con taquicardia, sudoración temblor (feocromocitoma)
  - Ausencia o disminución de pulsos femorales (coartación aórtica)
  - Obesidad troncular, estrías, hirsutismo (síndrome de Cushing)
- Antecedentes familiares de enfermedad renal\*
- Escasa respuesta a un tratamiento correctamente indicado y cumplimentado o empeoramiento brusco de PA controlada previamente

\* Orientación hacia enfermedad renal o vasculorrenal.

entre prevalencia de HTA y grado de filtrado glomerular, y esta elevación de cifras tensionales se asocia a un empeoramiento más rápido del daño renal, independientemente de la enfermedad renal de base, generando un círculo vicioso<sup>(6)</sup>.

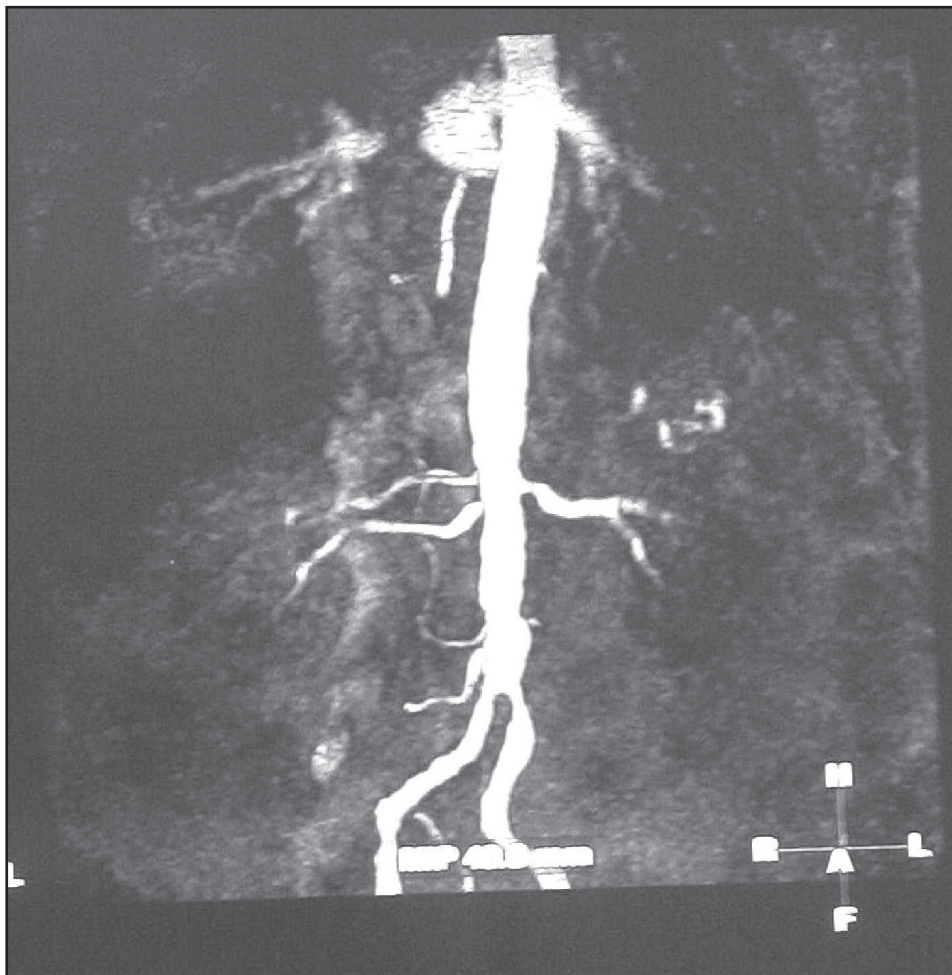
## HTA SECUNDARIA A ENFERMEDAD RENAL Y VASCULORRENAL

### Enfermedad vascular renal

La hipertensión vasculorrenal es una de las causas más comunes de HTA secundaria y, también, una causa importante de insuficiencia renal, sobre todo en pacientes mayores de 50 años con patologías cardiovasculares asociadas. Un número considerable de pacientes con esta patología se diagnostica y progresa a insuficiencia renal.

La verdadera prevalencia de la hipertensión vasculorrenal es difícil de determinar, dado que existen estudios que la sitúan desde un 1 % hasta un 11 %. Tal vez esta variación tiene su origen en una subestimación del riesgo pretest de padecer la enfermedad. Una aproximación podría ser estimar la prevalencia en un 1 % en población general hipertensa de más de 40 años, prevalencia que podría aumentar hasta un 10-20 % en HTA severa, resistente o progresiva.

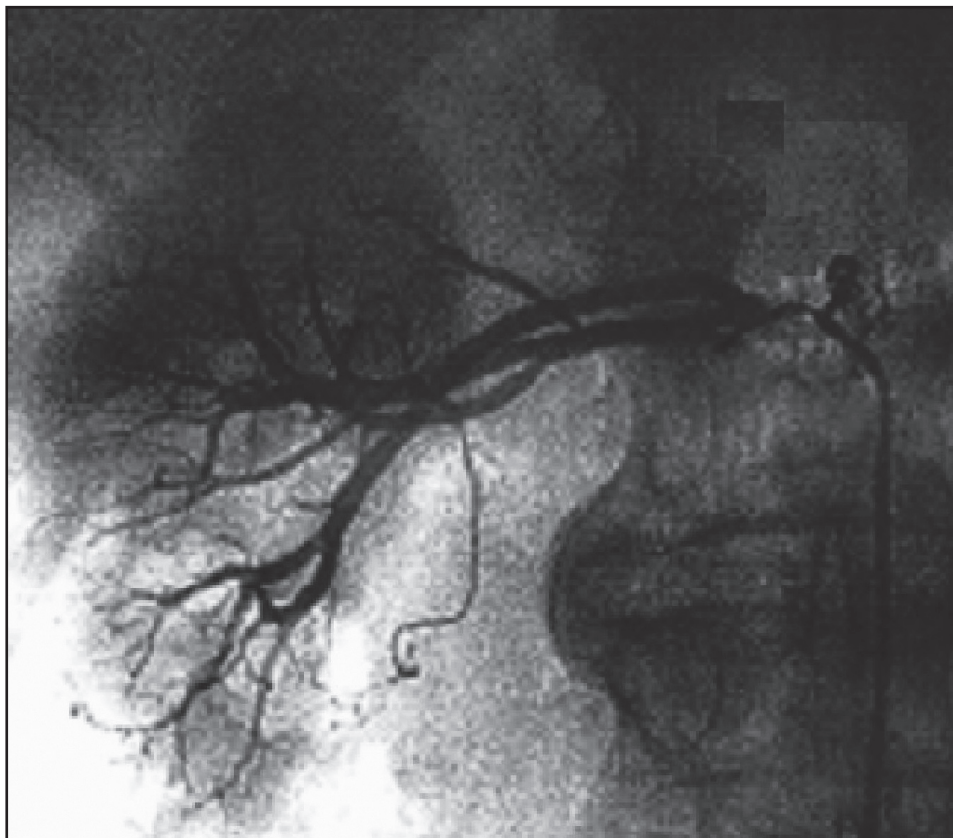
La enfermedad vasculorrenal se caracteriza por una estenosis de la arteria renal principal o de sus ramas que va a provocar una hipoperfusión renal secundaria. Ello



**Figura 1.** Angiorresonancia de un paciente con estenosis renal izquierda.

conduce a una activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona para preservar el flujo sanguíneo renal, lo que se va a traducir en una elevación de las cifras de presión arterial como resultado de la vasoconstricción periférica y la retención de sodio por el otro riñón. Progresivamente la obstrucción de la luz puede conducir a isquemia renal, iniciándose un proceso de cambios estructurales y funcionales intrarrenales con pérdida progresiva de masa renal y función (descenso de la filtración glomerular con proteinuria y retención de sodio)<sup>(7)</sup>.

Fundamentalmente existen dos tipos de lesiones intrínsecas que pueden provocar la estenosis de las arterias renales: la **enfermedad aterosclerótica** (75 % de los pacientes) y la **displasia fibromuscular**. La estenosis de origen aterosclerótico suele afectar al tercio proximal y ostium de la arteria renal, siendo más frecuente en varones mayores de 50 años que presentan otros factores de riesgo vascular como la diabetes o el tabaquismo. Por el contrario, la estenosis por displasia fibromuscular afecta especialmente a mujeres jóvenes menores de 35 años, y suele localizarse en los 2/3 distales de las arterias renales, en ocasiones de forma bilateral<sup>(8)</sup>. Otras causas más



**Figura 2.** Estenosis arteria renal derecha proximal.

infrecuentes son la enfermedad de Takayasu, la disección de la arteria renal o la neurofibromatosis de tipo 1<sup>(9)</sup>.

Se debe sospechar la presencia de enfermedad vascularrenal ante la presencia de un soplo abdominal (40 % de los pacientes<sup>(10)</sup>), una HTA grave con insuficiencia renal de reciente comienzo no filiada o bien progresiva (especialmente, si ha sido inducida por tratamiento con IECA), la presencia de asimetría en el tamaño renal o bien una HTA resistente (no controlada con tres fármacos, incluido un diurético), especialmente en sujetos fumadores o con enfermedad aterosclerótica<sup>(1)</sup>.

En pacientes con sospecha clínica de afectación renovascular, el eco-Doppler de las arterias renales puede ayudarnos en el análisis de la velocidad de flujo de las arterias renales (velocidad sistólica pico e índice de resistencia) y el tamaño de los riñones, aunque es observador-dependiente y no todos los pacientes presentan una buena ventana abdominal para realizar las mediciones oportunas. La mejor prueba de despistaje es el renograma isotópico pre y post-administración de captopril (90 % de sensibilidad y 95 % de especificidad, si la función renal es normal)<sup>(1)</sup>. La angiorresonancia magnética (**Figura 1**) puede ser una exploración alternativa. El diagnóstico de confirmación se realiza con la arteriografía renal (**Figura 2**) o la angiografía de sustracción digital.

El tratamiento de elección ante una estenosis significativa (> 60 %) es la angioplastia percutánea con o sin implantación de *stent*, siendo la cirugía una alternativa,

especialmente si el paciente tiene asociada una patología aorto-iliaca que requiera intervención<sup>(7)</sup>. El porcentaje de curación es del 90 % en la displasia fibromuscular y desciende al 70 % en las estenosis de origen aterosclerótico, donde puede observarse un 30 % de reestenosis durante el primer año. En este último caso, el tratamiento se complementará con la adopción de medidas generales del tipo de abandono del tabaquismo, antiagregación y niveles de colesterol LDL inferior a 100 mg/dL para prevenir eventos cardiovasculares que puedan comprometer la vida del paciente. El descenso de las cifras de presión arterial o la curación de la HTA tras el intervencionismo confirmará el diagnóstico de HTA vascularrenal, dado que no puede establecerse dicho diagnóstico en base únicamente a la asociación de estenosis renal y HTA que pueden coexistir en el mismo paciente. En caso de no indicarse revascularización, podemos utilizar indistintamente antagonistas del calcio, IECA o diuréticos, puesto que no hay grandes estudios que hayan comparado la eficacia de los diversos regímenes antihipertensivos en este contexto. No obstante, se debe tener precaución con los IECA, especialmente en la estenosis bilateral o en la estenosis unilateral de pacientes monorrenos, donde están contraindicados, dado que pueden comprometer la función renal por su efecto dilatador sobre las arteriolas eferentes.

## Enfermedad renal parenquimatosa

La enfermedad renal parenquimatosa produce elevación de cifras tensionales cuando existe una pérdida o deterioro del parénquima renal, sin que exista una relación directa entre ésta y el grado de HTA. Dentro de estas enfermedades se incluye una larga lista (**Tabla 2**) como son las diferentes formas de glomerulonefritis, la nefropatía diabética, el riñón poliquístico, la nefropatía por reflujo, la hidronefrosis e incluso la nefropatía hipertensiva, máximo exponente de la relación causa-consecuencia de la HTA-enfermedad renal crónica (ERC). La causa del aumento de cifras de presión arterial en estas situaciones es probablemente multifactorial, incluyendo trastornos en el balance hidrosalino, factores neurógenos (vasopresina, angiotensina II, etc.) y alteraciones en la síntesis de sustancias vasodilatadores en el riñón como prostaglandinas y kaliceínas<sup>(11)</sup>. La ERC representa para muchos autores la principal causa identificable de HTA, afectando al 2-5 % de todos los hipertensos, y cuya incidencia aumentará dado el envejecimiento poblacional y el aumento de la prevalencia de DM.

En la valoración inicial del paciente puede sospecharse esta entidad, por ejemplo al palpar una masa abdominal en caso de riñón poliquístico (**Figura 3**), o al comprobar la elevación de la creatinina junto con una anemia normocítica y normocroma o bien una proteinuria superior a 3 g/24 h o de 1-3 g/24 h junto con alteraciones en el sedimento urinario (micro o macrohematuria, cilindros, etc.)<sup>(1)</sup>.

En la evaluación del paciente hipertenso con elevación de cifras de creatinina se aconseja las siguientes pruebas:

- Determinación de tamaño renal mediante ecografía: la presencia de riñones disminuidos de tamaño, junto con adelgazamiento de la zona cortical y mala diferenciación de la separación con la zona medular, es signo de insuficiencia renal de larga evolución.
- Sedimento urinario: la presencia de hematíes o cilindros hemáticos sugiere la existencia de enfermedad glomerular.

**Tabla 2. Causas de enfermedad renal parenquimatosa****Enfermedad renal bilateral**

- Glomerulopatías primarias:
  - Membranoproliferativas
  - Rápidamente progresivas
  - Postestreptocócica endocapilar
  - Mesangioproliferativa
  - Esclerótica focal y segmentaria
  - Perimembranosa
  - Mínimamente proliferativa
- Glomerulopatías secundarias:
  - Granulomatosis de Wegener
  - Lupus eritematoso sistémico
- Nefritis intersticial:
  - Pielonefritis recurrente
  - Nefropatía por analgésicos
- Enfermedad renal poliquística
- Nefropatía diabética

**Enfermedad renal unilateral**

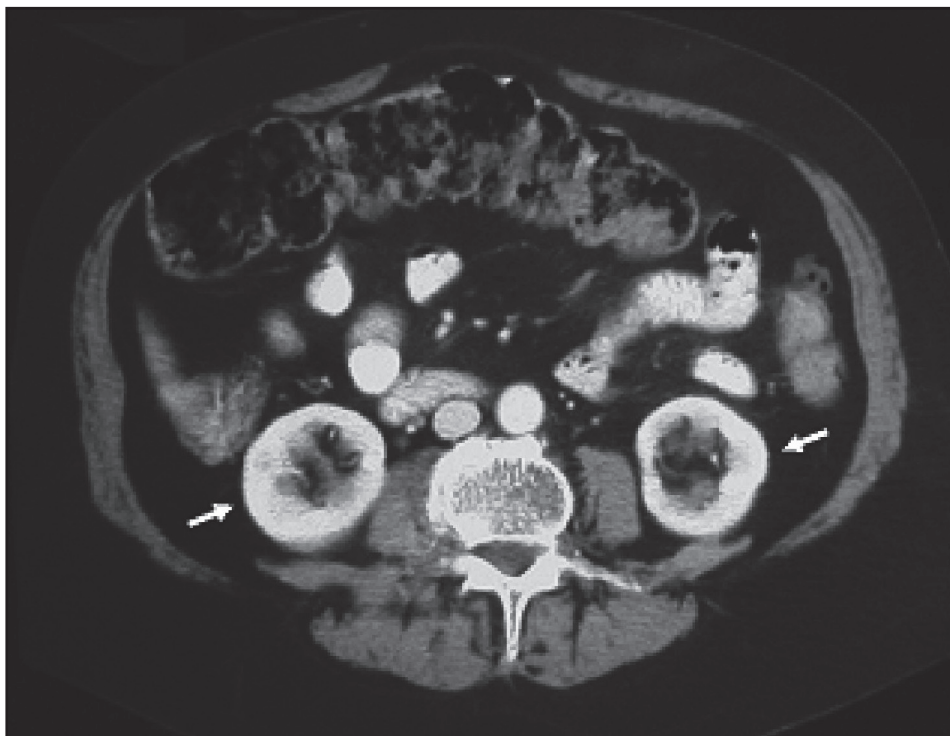
- Pielonefritis
- Quiste renal solitario
- Trauma renal
- Hipoplasia segmentaria
- Tuberculosis renal unilateral
- Nefritis por radiación unilateral
- Tumores renales

- Estimación de proteinuria: su presencia puede guardar relación con la existencia de una enfermedad glomerular, especialmente si es superior a 3 g/día<sup>(12)</sup>. En ocasiones puede estar indicado la realización de una biopsia renal.

- Valoración de la presencia de microalbuminuria: aunque casi siempre traduce daño renal consecuencia de HTA, en otras ocasiones obliga a evaluar la presencia de otras nefropatías, en especial la diabética.

El tratamiento estará condicionado por las características individuales de cada caso. En fases iniciales de insuficiencia renal, como se ha explicado previamente, el objetivo es enlentecer el proceso a través del control de las cifras tensionales, que deben situarse por debajo de 130/80 (120/75 en caso de proteinuria > 1 g/24 h)<sup>(10)</sup>, sin olvidar un adecuado control de las glucemias en el paciente diabético. Se ha objetivado un beneficio adicional de los IECA o ARA-II frente a otros fármacos antihipertensivos, especialmente ante la presencia de microalbuminuria o nefropatía diabética, donde han demostrado un mayor control de la hipertensión glomerular y mejor preservación de la función renal<sup>(13)</sup> (**Tabla 3**). Tras la instauración de estos fármacos, es fundamental una monitorización de los parámetros bioquímicos en pocos días (creatinina y potasio). En estos pacientes se debe tener precaución con el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE), así como de espironolactona, triamtereno o amiloride, dado el riesgo de hiperpotasemia. Dentro del manejo multifactorial de los pacientes se encuentra toda la constelación de





**Figura 3.** Imagen de TC de un caso de HTA secundaria a poliquistosis renal.

**Tabla 3.** Evidencias sobre el efecto nefroprotector de IECA y ARA II

Agente	Nefropatía	Tratamiento	NE	
IECA	• Nefropatía diabética	– Diabetes de tipo 1	IECA vs. placebo	A
		– Diabetes de tipo 2	IECA vs. otros fármacos	B
	• Nefropatías primarias		IECA vs. placebo	A
			IECA vs. BB	B
			IECA vs. CA	B
• Nefroangioesclerosis	IECA vs. CA	B		
ARA II	• Nefropatía diabética	– Diabetes de tipo 2	ARA II vs. placebo	A
			ARA II vs. CA	A
	• Nefropatía no diabética	ARA II vs. CA	B	
IECA + ARA II	• Nefropatía diabética	– Diabetes de tipo 1	IECA + ARA II	B
		– Diabetes de tipo 2	IECA + ARA II	B
	• Nefropatía no diabética		IECA + ARA II	B

IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; ARA II: antagonistas de los receptores de angiotensina II; BB: betabloqueantes; CA: calcioantagonistas. NE: nivel de evidencia (A: múltiples estudios aleatorizados apoyan su uso; B: un solo estudio aleatorizado apoya su uso).

nefroprotección que incluye, además de un buen control de la PA, reducir la proteinuria a menos de 0,5 g/24 horas, control estricto de glucemia con HbA<sub>1c</sub> no superior al 7% en caso de diabetes, cese del hábito tabáquico, control de la dislipidemia (colesterol total < 175 mg/dL y colesterol LDL < 100 mg/dL), así como antiagregación plaquetaria.

## CONCLUSIÓN

- El despistaje de HTA secundaria es fundamental, sobre todo en aquellos pacientes con HTA refractaria a tratamiento, síntomas y signos o datos complementarios que orienten hacia una etiología concreta.
- La HTA de origen renal o vasculorrenal se sitúa como la principal causa de HTA secundaria si no tenemos en cuenta la HTA farmacológica.
- La HTA vasculorrenal tiene su origen en la estenosis de las arterias renales (aterosclerótica o displasia fibromuscular), que provoca la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y la isquemia, y la consecuente pérdida de tejido renal.
- La enfermedad renal es la expresión de múltiples patologías que afectan al parénquima renal. La valoración de la función renal y de las alteraciones en el sedimento urinario es clave a la hora de orientar al paciente hipertenso en el que se sospecha la causa renal.
- En aquellos casos con enfermedad renal crónica, el control de la tensión arterial debe ser estricto, alcanzando los valores de 130/80 (120/75 en caso de proteinuria mayor de 1 g/24 h), e incluir en el tratamiento el bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona, bien con IECA o ARA II, ya que aportan un efecto nefroprotector.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bertomeu Martínez V, Morillas Blasco P. Diagnóstico de la HTA. Criterios de sospecha y diagnóstico de la HTA secundaria. *Monocardio*. 2003; 3: 177-86.
2. De la Sierra A, Coca A. Evaluación clínica y diagnóstico diferencial del paciente hipertenso. En: Coca A, Sierra A, editores. *Decisiones clínicas y terapéuticas en el paciente hipertenso*. 3ª ed. Barcelona: JIMS, 2002: 59-81.
3. Núñez D, Morillas P, Senent C, Peris J, Quiles J, Mateu A, et al. Prevalencia de hipertensión arterial secundaria en una unidad de referencia [abstract]. Reunión Anual de la Sección de Hipertensión Arterial de la Sociedad Española de Cardiología. Sevilla, 17-19 febrero 2005.
4. Denolle T, Hanon O, Mounier-Vehier C, Maequand A, Fauvel JP, Laurent P, et al. What test should be conducted for secondary arterial hypertension in hypertensive patients resistant to treatment? *Arch Mal Coeur Vaiss*. 2000; 93: 1037-9.
5. Tovar JL. Conducta ante un hipertenso con aumento de la creatinina y proteinuria. En: Coca A, Sierra A, editores. *Decisiones clínicas y terapéuticas en el paciente hipertenso*. 3ª ed. Barcelona: JIMS, 2002: 59-81.
6. Kaplan NM, Renal parenchymal hypertension. En: Kaplan NM, editor. *Clinical Hypertension*. 8th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 2002: 350-380.
7. Mwipatayi BP, Beningfield SJ, White LE, Irish A, Abbas M, Sieunarine K. A review of the current treatment of renal artery stenosis. *Eur J Vas Endovasc Surg*. 2005 (en prensa).
8. Safian RD, Textor SC. Renal-artery stenosis. *N Engl J Med*. 2001; 344: 431-42.

9. Plouin PF, La Batide A, Fiquet-Kempf B, Rossignol P, Launay-Mignot P, Bobrie G. Hypertension secondary to curable causes in adults. *Presse Med.* 2002; 31: 371-8.
10. European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for management of arterial hypertension. *J Hypertens.* 2003; 21: 1011-53.
11. Akpunonu BE, Mulrow PJ, Hoffman EA. Secondary hypertension: evaluation and treatment. *Dis Mon.* 1996; 42: 609-722.
12. Tovar JL. Conducta ante un hipertenso con aumento de la creatinina y proteinuria. En: Coca A, Sierra A, editores. *Decisiones clínicas y terapéuticas en el paciente hipertenso.* 3ª ed. Barcelona: JIMS, 2002: 59-81.
13. Verdecchia P, Reboldi GP. Hypertension and microalbuminuria: the new detrimental duo. *Blood Press.* 2004; 13: 198-211.

# Capítulo 4

---

## Hipertensión arterial, diabetes y función renal

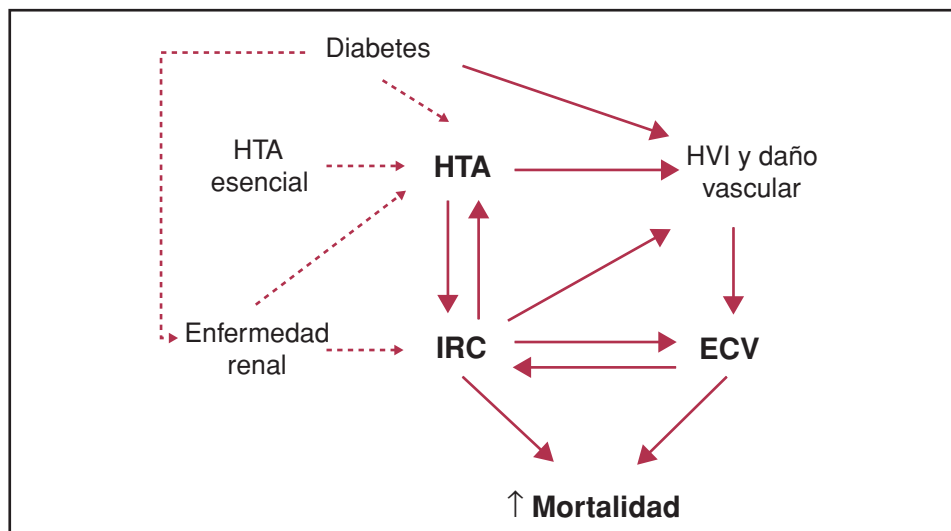
J. Redón i Mas, N. Abdilla Bonías, C. Fernández Rodríguez

Unidad de Hipertensión. Servicio de Medicina Interna.  
Hospital Clínico Universitario, Universidad de Valencia.

### INTRODUCCIÓN

Durante los últimos años, y dado el envejecimiento de la población, se está produciendo un incremento de la incidencia de enfermedad renal terminal<sup>(1)</sup>, siendo los principales factores de riesgo en los países desarrollados la diabetes y la enfermedad vascular<sup>(2,3)</sup>. Aun siendo esto un motivo de preocupación para los sistemas sanitarios, no lo es menos el hecho de que existe al mismo tiempo un incremento del número de pacientes con enfermedad renal crónica, que –se estima– multiplica de 30 a 60 veces el número de pacientes que llegan al último estadio de insuficiencia renal<sup>(4)</sup>. La introducción de métodos que permiten detectar pequeñas cantidades de excreción urinaria de albúmina –microalbuminuria– y de fórmulas que permiten un cálculo aproximado del aclaramiento de creatinina<sup>(5)</sup> o del filtrado glomerular<sup>(6)</sup>, junto a la clasificación por estadios de la enfermedad renal crónica<sup>(7)</sup>, está permitiendo un pronto reconocimiento de estas situaciones y facilitan la toma de decisiones terapéuticas que tienden a reducir la velocidad del deterioro de la función renal. Al mismo tiempo, también se ha facilitado el reconocer la relación entre enfermedad renal y cardiovascular (**Figura 1**). Ambas se desarrollan en paralelo y las alteraciones de la función renal son un predictor inestimable de riesgo cardiovascular.

En el desarrollo de lesión renal, dos situaciones de elevada prevalencia juegan un papel primordial: la hipertensión arterial (HTA) y las alteraciones del metabolismo hidrocarbonato con su expresión cardinal, la diabetes mellitus (DM). Tanto en la HTA esencial como en la DM, la excreción urinaria de albúmina y/o proteínas en menor o mayor cantidad (microalbuminuria y proteinuria)<sup>(8)</sup>, y la reducción del filtrado glomerular representado por los valores plasmáticos de creatinina y por el cálculo de la filtración glomerular a partir de la creatinina plasmática, edad y parámetros antropo-



**Figura 1.** Relación entre hipertensión (HTA), diabetes y enfermedad renal con el riesgo de desarrollar hipertrofia ventricular izquierda (HVI), enfermedad cardiovascular (ECV) e insuficiencia renal crónica (IRC).

métricos<sup>(9)</sup>, son marcadores que tienen utilidad clínica. Ambos marcadores, que varían en su frecuencia y precocidad de aparición, no siempre se desarrollan simultáneamente, aunque cuando coexisten en el mismo individuo suelen tener una relación directa.

La HTA es una situación que incrementa de forma marcada el riesgo tanto de enfermedad cardiovascular como de deterioro de la función renal<sup>(10)</sup>, por lo que en los pacientes hipertensos cabe esperar una relación estrecha en la expresión de ambas patologías. Pero si importantes son los valores de presión arterial para el desarrollo de enfermedad renal, de mucha mayor trascendencia lo son en el desarrollo de daño renal en la diabetes mellitus. Los valores de PA representan uno de los factores de riesgo de mayor peso para el desarrollo de nefropatía diabética, y la principal variable que determina su velocidad de progresión<sup>(11)</sup>.

## MECANISMOS DE LESIÓN RENAL PRODUCIDOS POR LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

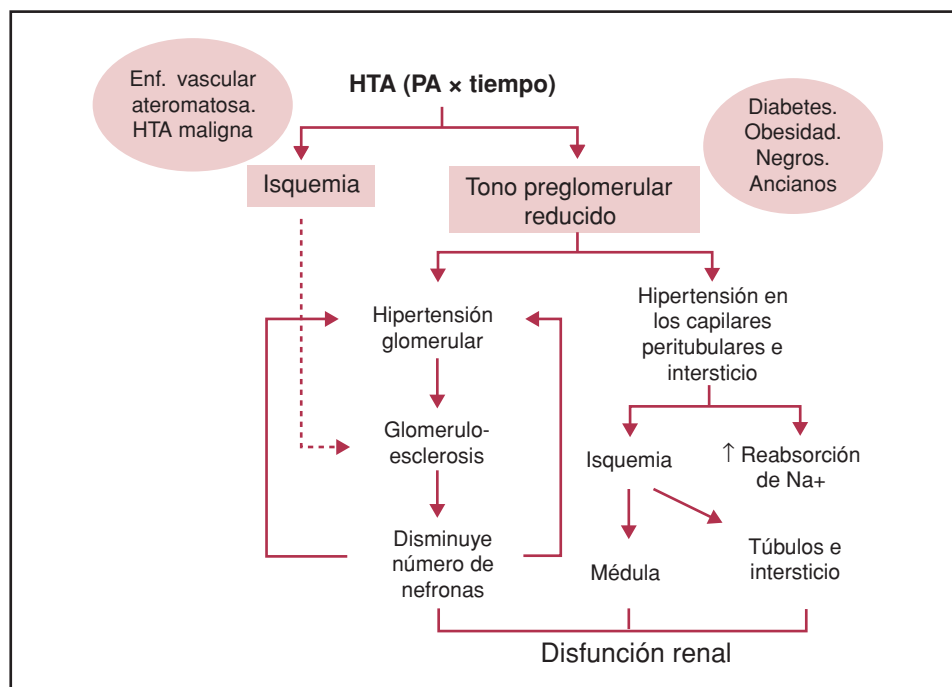
Los mecanismos que nos conducen a la lesión renal inducida por HTA han sido objeto de numerosas investigaciones desde hace tiempo. La visión tradicional de la relación entre la HTA y el daño renal se basa en que la hipertensión produce lesión renal como resultado de la isquemia glomerular y de la hipoperfusión inducida por un progresivo estrechamiento de la luz arterial y de las arteriolas preglomerulares. Dicha isquemia puede ser consecuencia del estrechamiento estructural, debido a enfermedad nefrovascular ateromatosa o HTA maligna<sup>(12)</sup>, o de una exagerada vasoconstricción aferente funcional, que se encuentra en algunos subgrupos de hipertensos<sup>(13)</sup>.

Una hipótesis alternativa, que surge de la evidencia experimental de modelos animales de HTA, es que la HTA capilar glomerular y la hiperperfusión, en lugar de la hipoperfusión, son los factores importantes que conducen al daño glomerular y a la

pérdida progresiva de la función renal (**Figura 2**)<sup>(14)</sup>. De acuerdo con esta hipótesis, el incremento de la resistencia arteriolar aferente es parte de un mecanismo de compensación que previene la transmisión de la presión preglomerular incrementada a la red capilar glomerular<sup>(15)</sup>. Esta respuesta autorregulatoria está mediada por dos mecanismos, un reflejo miogénico en el cual las células musculares lisas de las paredes arteriales experimentan contracciones reflejas que son seguidas de distensiones agudas, y un segundo mecanismo en el cual el sodio incrementado llega a los túbulos distales y activa una respuesta vasoconstrictora de la arteriola aferente<sup>(16)</sup>. Cuando cualquiera de estos mecanismos se deteriora, la presión sistémica incrementada es transmitida sin restricción a los capilares glomerulares y peritubulares.

La teoría es que una presión capilar glomerular incrementada tiene como consecuencia un incremento del filtrado glomerular, un incremento en el paso transglomerular de proteínas y un aumento en el paso de proteínas y otras macromoléculas al mesangio. La activación de las células mesangiales incrementa la producción de citoquinas y factores de crecimiento, produciendo un incremento en la presión glomerular, que conduce a la esclerosis glomerular<sup>(17)</sup>. Además, el incremento del flujo de proteínas a través del mesangio puede conducir a un incremento en el paso transglomerular de proteínas al espacio urinario, y ello, a un aumento en la excreción urinaria de las mismas. Este hecho deriva en una exagerada reabsorción de proteínas por el túbulo proximal, con el subsiguiente daño tubulointersticial<sup>(18)</sup>.

El daño intersticial puede ocasionar un incremento de presión en el capilar peritubular y con ello un deterioro en los mecanismos de autorregulación. Esto es más evidente en las nefronas situadas en las regiones más profundas del riñón, es decir, las



**Figura 2.** Mecanismos de lesión renal debidos a hipertensión arterial.

yuxtamedulares<sup>(19)</sup>. El aumento en la presión arterial también produce un aumento de la presión en el capilar peritubular e intersticial de esta región; este incremento de la presión intersticial se transmitiría a todo el parénquima renal incluyendo el córtex. Las tres consecuencias principales de este hecho son<sup>(20)</sup>:

- un retraso pasivo en la reabsorción de NaCl, que permite una difusión paracelular de sodio a través de los complejos de unión del túbulo proximal y, de este modo, un estado de HTA sodio-dependiente;
- la inducción de isquemia de los túbulos circundantes al intersticio; y
- la afectación del flujo sanguíneo a los vasos rectos distales que nutren la médula, con el resultado de isquemia medular.

La ausencia de descenso de PA nocturna es un hallazgo frecuente en la enfermedad renal. Se ha demostrado que la microalbuminuria se correlaciona con la PA nocturna y que, independientemente de los niveles de PA media de 24 horas, los pacientes con un descenso insuficiente de PA durante la noche tienen un riesgo más elevado de progresión a fallo renal terminal. El motivo por el que la PA nocturna constituye el parámetro de PA más relacionado con el deterioro de la función renal es una cuestión no bien determinada, pero existen varias explicaciones posibles.

Primero, la persistencia de niveles de PA nocturna elevados implica que el descenso fisiológico de la PA se encuentra ausente o muy reducido y la carga que supone una PA elevada se mantiene todo el tiempo. Esta persistencia puede incrementar el impacto de HTA en estructuras vasculares, glomerulares e intersticiales, primera de las consecuencias debida a lo expuesto anteriormente. Segundo, y no excluyente con el primer punto, es que durante la noche, en decúbito, hay una actividad reducida de los mediadores que controlan el tono preglomerular, principalmente sistema simpático y renina-angiotensina. La presencia de las condiciones que empeoran y, por tanto, reducen el tono preglomerular permite además una fácil transmisión de los niveles elevados de presión arterial en el glomérulo y capilares peritubulares, activando los mecanismos que conducen a la lesión tisular renal. Adicionalmente, y en ocasiones de forma asociada, el descenso del nivel de PA nocturno no es la causa, sino la consecuencia, de las anormalidades presentes en el riñón de estos pacientes. En este caso, los niveles persistentemente elevados de PA pueden ser necesarios para vencer la disminución en la excreción de sodio disponible y/o la elevada resistencia vascular renal<sup>(21)</sup>.

Cualquiera que sea la causa, la consecuencia práctica de alcanzar un estrecho control de los valores objetivo de PA es enlentecer el deterioro de la función renal. La reducción a niveles adecuados de PA debería ser mantenida a lo largo del día, especialmente durante las horas en que los mecanismos de control del tono preglomerular son débiles y el riñón parece más vulnerable al daño. Esto presenta mayor importancia en los sujetos que están predispuestos al desarrollo de HTA, conduciendo al daño renal: afroamericanos, diabéticos, obesos, sujetos sensibles a la sal y ancianos.

Sin tener en cuenta si el daño renal es causa o consecuencia de la HTA, el riesgo de daño producido por ésta es continuo, por lo que los niveles de PA para proteger el riñón necesitan ser más bajos que los requeridos habitualmente para la reducción del riesgo cardiovascular, siendo esto más necesario en los sujetos con proteinuria. La reducción de PA en sí misma disminuye la tasa de excreción de proteínas en orina, así como el deterioro del filtrado glomerular en enfermedades renales crónicas<sup>(22)</sup>, en diabéticos de tipo 1 (DM-1) y 2 (DM-2)<sup>(23-24)</sup> y en muchas enfermedades parenquimatosas renales<sup>(25)</sup>.

## **AFECTACIÓN RENAL EN HIPERTENSIÓN ARTERIAL ESENCIAL Y DIABETES**

### **Nefropatía en la hipertensión arterial esencial**

Aunque el fallo renal se ha reconocido desde hace tiempo como una complicación de la HTA maligna y acelerada, la evidencia del riesgo de enfermedad renal en pacientes con formas leves de HTA no ha sido tomada en consideración hasta hace poco<sup>(10)</sup>. El principal motivo de este hecho es que, entre los hipertensos, ciertos grupos como afroamericanos, obesos, ancianos y sujetos sensibles a la sal parecen tener mayor riesgo de desarrollar nefropatía. Por otra parte, la tasa de desarrollo de enfermedad renal terminal (ERT) atribuible a la HTA es baja y de lento desarrollo<sup>(26)</sup>. Como el daño cardiovascular y renal discurre de forma paralela, la morbimortalidad cardiovascular es mucho más común que la renal en sujetos hipertensos. El tratamiento antihipertensivo, sin embargo, ha reducido la tasa de incidencia de eventos cardiovasculares y ha mejorado la esperanza de vida<sup>(27)</sup>, conduciendo a un incremento del protagonismo de la morbimortalidad renal en el contexto de la HTA esencial.

### **Nefropatía diabética**

La nefropatía diabética (ND) es una complicación microvascular de la DM que puede conducir a insuficiencia renal terminal, y se asocia a un incremento del riesgo de muerte prematura por enfermedad cardiovascular. Es la primera causa de insuficiencia renal terminal en los países desarrollados, presentando el mayor aumento proporcional en las últimas décadas, y con la previsión de seguir creciendo en los próximos años. Actualmente entre el 20 y el 40 % de los pacientes con insuficiencia renal terminal que se incluyen en los programas de diálisis y trasplante son debidos a ND. Entre el 70 % y 90 % de los casos son debidos a DM-2, y el resto, a DM-1. Su importancia crece con el tiempo, ya que, pese al descenso de la incidencia de nefropatía en la DM-1 observada en algunos países, existe un incremento a expensas del número de diabéticos de tipo 2 asociado a la obesidad. Debido a que el debut de la DM-1 se produce mayoritariamente en pacientes jóvenes, la nefropatía y sus consecuencias se manifiestan en edades tempranas; por el contrario, en la DM-2 su presencia tiene lugar en edades avanzadas.

La nefropatía diabética aparece por la conjunción de diversos factores que, actuando sobre los mecanismos de lesión y reparación tisular en las estructuras renales, mesangio, matriz extracelular y vasos, tienen como resultado final glomerulosclerosis, fibrosis intersticial y daño vascular. La hiperglucemia y la elevación de la presión arterial son los principales desencadenantes a los que se une la activación de la angiotensina II y factores genéticos.

Independientemente del tipo de diabetes, la elevación de la PA es un determinante de la progresión hacia ERT. En la DM-1, el desarrollo de valores elevados de PA se ha establecido como el mayor factor de riesgo para la progresión de la nefropatía diabética<sup>(28)</sup>. La microalbuminuria, precediendo a la nefropatía diabética, se observa tras un período variable de 5 a 15 años desde el inicio de la diabetes, y es un factor predictor de progresión del daño renal<sup>(29)</sup>. La microalbuminuria precede a la hiper-



tensión o se desarrolla en paralelo al incremento en los niveles de PA. En la DM-2, en el momento del diagnóstico de los pacientes, muchos han desarrollado hipertensión, microalbuminuria o proteinuria, y enfermedades cardiovasculares<sup>(30-32)</sup>.

La importancia de la presión arterial en el desarrollo de complicaciones macrovasculares y microvasculares de la DM se ha puesto de manifiesto a lo largo de las dos últimas décadas. La prevalencia de la hipertensión en la diabetes es muy elevada, y diversos estudios de intervención han demostrado el beneficio que comporta el control de la presión arterial en la reducción de accidentes cerebrovasculares, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca congestiva y arteriopatía periférica, así como de las dos manifestaciones microvasculares *princeps*, la nefropatía y la retinopatía. En el paciente diabético en comparación con los pacientes no diabéticos, la reducción de la PA comporta mayores beneficios considerándose que el diabético es un paciente altamente vulnerable a las elevaciones de PA. Es ésta la razón por la cual los valores de PA que requieren intervención –y, por tanto, los objetivos terapéuticos– son inferiores a los establecidos para la población general. Valores de PA por debajo de 130/80 mmHg se consideran los más adecuados para los pacientes diabéticos, e incluso inferiores a 125/75 mmHg en presencia de proteinuria más allá de 1 g/24 h<sup>(33,34)</sup>. Estos objetivos terapéuticos son difíciles de alcanzar, siendo el paciente diabético calificado con frecuencia de “resistente al tratamiento”. El daño renal en la diabetes se produce principalmente por lesiones vasculares de arteriosclerosis, cuyo desarrollo está muy acelerado, y por lesiones del parénquima renal que conforman la llamada nefropatía diabética.

La nefropatía diabética puede ser asintomática durante muchos años, siendo la principal manifestación clínica el aumento en la excreción urinaria de albúmina (EUA). La EUA sirve de base para la clasificación de los diversos estadios de la nefropatía diabética, y la American Diabetes Association establece tres estadios de la misma: normoalbuminuria (ausencia de nefropatía), microalbuminuria (nefropatía incipiente), y proteinuria (nefropatía establecida). La historia natural de este proceso evoluciona desde las alteraciones funcionales renales precoces hasta la insuficiencia renal terminal, con estadios intermedios marcados por la aparición de microalbuminuria y proteinuria. La progresión de unos estadios a otros, variable según se trate de una DM-1 o DM-2, suele ser asintomática.

En la DM-1 los primeros cambios funcionales en el riñón son la elevación del filtrado glomerular a 120 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> o más, con o sin incremento transitorio en la EUA. Estos cambios funcionales precoces son reversibles mejorando el control metabólico; sin embargo, si se mantiene la hiperfiltración se incrementa el riesgo de desarrollar microalbuminuria persistente, hecho que se produce a partir del quinto año del comienzo de la DM. A los 10 años del seguimiento, el 45 % de los pacientes con microalbuminuria persistente progresarán a proteinuria, el 35 % se mantendrán microalbuminúricos, y el resto regresarán a normoalbuminuria. La proteinuria representa ND establecida y marca el inicio del descenso del filtrado glomerular, evolucionando con mayor o menor rapidez hacia la insuficiencia renal terminal. La progresiva elevación de la PA y la proteinuria *per se* son los principales factores evitables, junto al control metabólico, que marcaran la progresión de la lesión renal. En los pacientes con DM-1, habitualmente el incremento de la PA medida en la clínica sigue al desarrollo de la nefropatía. Sin embargo, estudios recientes indican que el desarrollo de

microalbuminuria viene precedida por un aumento progresivo de los valores de PA durante la noche, aún cuando no existe HTA<sup>(35)</sup>.

En la DM-2, el curso clínico de la ND presenta diferencias con la DM-1 en las fases previas al desarrollo de proteinuria establecida<sup>(36)</sup>. Ello es debido, en parte, a la heterogeneidad de la enfermedad y al desconocimiento exacto de su comienzo. En los pacientes con DM-2, es frecuente la presencia de microalbuminuria e hipertensión arterial en el momento del diagnóstico. Una vez establecida la ND, la evolución es similar en ambos tipos de diabetes. Como consecuencia de la edad más avanzada y del desarrollo acelerado de arterioesclerosis, los pacientes con DM-2 pueden presentar con más frecuencia que los pacientes con DM-1 otras enfermedades renales, que pueden estar sobreañadidas a la ND.

La historia natural de la ND puede verse alterada, bien espontáneamente o bien por la intervención terapéutica. El proceso puede detenerse en un estadio particular, regresar o progresar rápidamente tras períodos relativamente largos de estabilidad. La muerte precoz por causa cardiovascular es elevada en estos pacientes.

## VALOR PRONÓSTICO Y USO CLÍNICO DE LOS MARCADORES DE LESIÓN RENAL

### Reducción del filtrado glomerular y riesgo cardiovascular

En consonancia con el impacto de la HTA y la DM en la función renal está el hecho de que existe una relación evidente entre deterioro de la función renal y el incremento del riesgo de alteraciones cardiovasculares; es por lo que en los últimos años la estimación de la función renal se incorpora como un marcador de morbilidad y mortalidad cardiovascular. El filtrado glomerular (FG) es el parámetro que mejor resume la función renal ya que refleja la masa renal funcional y permite monitorizar la progresión de la lesión renal. Se puede calcular de forma exacta utilizando diversos trazadores externos, siendo el primero que se utilizó la inulina. Sin embargo, estos métodos no se usan de forma habitual debido a su complejidad; no están al alcance de la mayoría de facultativos en el sistema sanitario y presentan, además, un elevado coste.

La determinación de creatinina en el plasma ha sido el parámetro clásico utilizado. No obstante, la creatinina sérica no es un buen estimador de la función renal en general, ya que la relación entre FG real y los valores de creatinina sérica no es lineal, por lo que descensos incluso moderados del FG no se acompañan de elevaciones paralelas de la creatinina sérica, en especial en personas de edad avanzada. Es por ello por lo que se introdujeron fórmulas para la estimación del filtrado glomerular, que puede calcularse de forma aproximada a partir del nivel de creatinina sérica y de algunas variables: edad, sexo, raza y masa corporal, la fórmula de Cockcroft y la de Lever. La fórmula abreviada de Lever (MDRD)<sup>(6)</sup>, la más sencilla, incluye únicamente la edad del paciente y el valor de la creatinina sérica, y se corrige en las mujeres multiplicando por 0,742, con una corrección adicional para afroamericanos. Un FG menor de 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> representa la pérdida de, aproximadamente, la mitad de la función renal del adulto sano, y por debajo de ese límite el riesgo de complicaciones cardiovasculares aumenta. Para el uso adecuado de estas fórmulas es conveniente conocer sus limitaciones. Diversos estudios han analizado las diferencias entre ambos métodos con el patrón de

referencia, que es el filtrado glomerular calculado por métodos isotópicos<sup>(37-39)</sup>. En el rango de valores normales, con FG real superior a 60 mL/min, existe una infraestimación del filtrado real al aplicar las fórmulas que puede alcanzar hasta un 28 %. Según se reduce el filtrado real, las diferencias son menores y llegan a alcanzar porcentajes de infravaloración de un 6 % cuando el filtrado real es inferior a 30 mL/min<sup>(38)</sup>.

Diversos estudios han demostrado cómo el filtrado glomerular calculado es un marcador de riesgo para mortalidad general y cardiovascular tras haber sufrido un infarto de miocardio<sup>(40-45)</sup> y en pacientes con insuficiencia cardíaca<sup>(46)</sup>. Asimismo, en un extenso estudio epidemiológico se pudo comprobar cómo, independientemente de otros factores de riesgo, existía una relación gradual del filtrado glomerular calculado con el riesgo de muerte, accidentes cardiovasculares y riesgo de hospitalización<sup>(47)</sup>.

## Excreción urinaria de albúmina y riesgo cardiovascular

La proteinuria ha sido reconocida como un importante marcador de riesgo cardiovascular y renal. No ha sido hasta los últimos años cuando la microalbuminuria ha llegado a ser marcador pronóstico para riesgo cardiovascular o renal en diabéticos y no diabéticos<sup>(28,48-57)</sup>. Aunque los determinantes de los sutiles incrementos en la excreción urinaria de albúmina (EUA) y su progresión permanecen poco explicados, la determinación de microalbuminuria está actualmente recomendada en la estrategia para la estratificación de riesgo en la hipertensión<sup>(58,59)</sup>. Más aún, aunque el potencial de la microalbuminuria como objetivo intermedio durante la terapia antihipertensiva es todavía incierto, datos recientes parecen avalarlo.

Para la mejor utilización de la microalbuminuria como elemento para la estratificación del riesgo y como objetivo intermedio debe tenerse en cuenta un detalle importante: el umbral utilizado para definir microalbuminuria (>30 mg/24 h, o >20 mcg/min) proviene de estudios de riesgo para el desarrollo de nefropatía diabética; sin embargo, la relación entre excreción urinaria de albúmina y riesgo cardiovascular es continuo y se inicia con valores inferiores a los mencionados. En consecuencia, debemos de tener en cuenta los valores cuantitativos de excreción urinaria de albúmina desde el momento inicial de la evaluación de los pacientes, así como en el seguimiento durante el tratamiento antihipertensivo<sup>(60,61)</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. El Nahas AM, Bello AK. Chronic kidney disease: the global challenge. *Lancet*. 2005; 365: 331-40.
2. Renal Data System. USRDS 2003 annual data report: atlas of end-stage renal disease in the United States. Bethesda, Md.: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease, 2003.
3. Haroun MK, Jaar BG, Hoffman SC, Comstock GW, Klag MJ, Coresh J. Risk factors for chronic kidney disease: a prospective study of 23,534 men and women in Washington County, Maryland. *J Am Soc Nephrol*. 2003; 14: 2934-41.
4. Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis*. 2003; 41: 1-12.
5. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976; 16: 31-41.

6. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. 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: 461-70.
7. Kidney Disease Outcome Quality Initiative. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002; 39 (suppl 2): S1-246.
8. Ljugman S. Microalbuminuria in essential hypertension. *Am J Hypertens.* 1990; 3: 956-60.
9. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function-measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med.* 2006; 23: 2473-83.
10. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Ford Ch et al. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med.* 1996; 334: 13-8.
11. Tarnow L, Rossing P, Gall MA, Nielsen FS, Parving HH. Prevalence of arterial hypertension in diabetic patients before and after the JNC-V. *Diabetes Care.* 1994; 17: 1247-51.
12. Zucchelli P, Zuccala A. Primary hypertension-how does it cause renal failure? *Nephrol Dial Transplant.* 1995; 9: 223-5.
13. De Leeuw P, Birkenhager WH. The renal circulation in essential hypertension. *J Hypertens.* 1983; 1: 321-31.
14. Redon J, Lurbe E. Ambulatory blood pressure: Implications for renal dysfunction. En: *Calcium Antagonist in Clinical Medicine.* Ed M Epstein. Philadelphia: Hanley & Belfus; 2002: 665-680.
15. Ofstad J, Horvei G, Kvam FI, Morkrid L, Sekse I, Svarstad E, Iversen BM. Glomerular hemodynamics in progressive renal disease. *Kidney Int Suppl.* 1992; 36: S8-14.
16. Mountokalakis ThD. The renal consequences of arterial hypertension. *Kidney Int.* 1997; 51: 1639-53.
17. Remuzzi G, Bertani T. Is glomerulosclerosis a consequence of altered glomerular permeability to macromolecules? *Kidney Int.* 1990; 38: 384-94.
18. Eddy AA. Interstitial nephritis induced by protein-overload proteinuria. *Am J Pathol.* 1989; 135: 719-33.
19. Cowley AW Jr, Mattson DL, Lu S, Roman RJ. The renal medulla and hypertension. *Hypertension.* 1995; 25: 663-73.
20. Johnson J, Schreiner GF. Hypothesis: The role of acquired tubulointerstitial disease in the pathogenesis of salt dependent hypertension. *Kidney Int.* 1997; 52: 1169-79.
21. Kurokawa K. Kidney, salt, and hypertension. How and why. *Kidney Int.* 1996; 49(suppl 55): S46-51.
22. Petterson JC, Adler S, Bukart JM, Greene T, Hebert LA, Hunsicker LG, et al; for the Modification of Diet in Renal Disease. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The modification of diet in renal disease study. *Ann Intern Med.* 1995; 123: 754-62.
23. Fellstrom B, Larsson E, Zezina L. Pathophysiology of the progression of renal graft dysfunction. *Transplant Proc.* 2001; 33: 299-301.
24. Maschio G, Alberti D, Janin G, Locatelli F, Mann JFE, Motolese M, et al; and the Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive renal Insufficiency Study Group. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. *N Eng J Med.* 1996; 334: 939-45.
25. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Eng J Med.* 1993; 329: 1456-62.
26. Whelton PK, Klag MJ. Hypertension as a risk factor for renal disease: review of clinical and epidemiological evidence. *Hypertension.* 1989; 13 (Suppl I): I19-7.

27. Collins R, Peto R, McMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA, et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 2: Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet*. 1990; 335: 827-38.
28. Tuttle KR, DeFronzo RA, Stein JH. Treatment of diabetic nephropathy: a rational approach based on its pathophysiology. *Semin Nephrol*. 1991; 11: 220-35.
29. Mogensen CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N Engl J Med*. 1984; 310: 356-60.
30. Marczewski K, Krawczyk W, RóÁyc P, Raszewski G, Grzywna R, Klimek K. Day/night ratio of microproteinuria and blood pressure rhythm in type II diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 1996; 33: 169-72.
31. Keller CK, Bergis KH, Fliser D, Ritz E. Renal findings in patients with short-term type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 1996; 7: 2627-35.
32. Sowers JR, Epstein M, Frohlich ED. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: an update. *Hypertension*. 2001; 37: 1053-9.
33. Battle D. Clinical and cellular markers of diabetic nephropathy. *Kidney Intern*. 2003; 63: 2319-30.
34. Caramori ML, Fioretto P, Mauer M. The need for early predictors of diabetic nephropathy risk. Is albumin excretion rate sufficient? *Diabetes*. 2000; 49: 1399-408.
35. Lurbe E, Redon J, Kesani A, Pascual JM, Tacons J, Alvarez V, et al. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in Type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2002; 347: 797-805.
36. Remuzzi G, Schieppati A, Ruggenti P. Nephropathy in Patients with Type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2002; 346: 1145-51.
37. Hallan S, Asberg A, Lindberg M, Johnsen H. Validation of the modification of diet in renal disease formula for estimating GFR with special emphasis on calibration of the serum creatinine assay. *Am J Kidney Dis*. 2004; 44: 84-93.
38. Rule AR, Larson TS, Bergstralh EJ, Slezak JM, Jacobsen SJ, Cosio FG. Using serum creatinine to estimate glomerular filtration rate: accuracy in good health and in chronic kidney disease. *Ann Intern Med*. 2004; 141: 929-37.
39. Clase CM, Garg AX, Kiberd B. Estimating the prevalence of low glomerular filtration rate requires attention to the creatinine assay calibration. *J Am Soc Nephrol*. 2002; 13: 2812-6.
40. Beattie JN, Soman SS, Sandberg KR, Yee J, Borzak S, Garg M, et al. Determinants of mortality after myocardial infarction in patients with advanced renal dysfunction. *Am J Kidney Dis*. 2001; 37: 1191-200.
41. Shlipak MG, Heidenreich PA, Noguchi H, Chertow GM, Browner WS, McClellan MB. Association of renal insufficiency with treatment and outcomes after myocardial infarction in elderly patients. *Ann Intern Med*. 2002; 137: 555-62.
42. Wright RS, Reeder GS, Herzog CA, Albright RC, Williams BA, Dvorak DL, et al. Acute myocardial infarction and renal dysfunction: A high-risk combination. *Ann Intern Med*. 2002; 137: 563-70.
43. Sørensen CR, Brendorp B, Rask-Madsen C, Køber L, Kjølner E, Torp-Pedersen C. The prognostic importance of creatinine clearance after acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2002; 23: 948-52.
44. Hillege HL, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ, Navis G, Grobbee DE, de Graeff PA, et al. Accelerated decline and prognostic impact of renal function after myocardial infarction and the benefits of ACE inhibition: the CATS randomized trial. *Eur Heart J*. 2003; 24: 412-20.
45. Anavekar NS, McMurray JJV, Velázquez EJ, Solomon SD, Kober L, Rouleau JL, et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2004; 351: 1285-95.

46. Dries DL, Exner DV, Domanski MJ, Greenberg B, Stevenson LW. The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction. *JACC*. 2000; 35: 681-9.
47. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalisation. *N Engl J Med*. 2004; 351: 1296-306.
48. Yudkin JS, Forrester RD, Jackson CA. Microalbuminuria as a predictor of vascular disease in non-diabetic subjects. *Islington diabetes survey*. *Lancet*. 1988; 2: 530-3.
49. Damsgaard EM, Froland A, Jorgensen OD, Mogensen CE. Microalbuminuria as predictor of increased mortality in elderly people. *BMJ*. 1990; 300: 297-300.
50. Haffner SM, Stern MP, Kozlowski MK, Hazuda HP, Mitchell BD, Patterson JK. Microalbuminuria. Potential marker for increased cardiovascular factors in non-diabetic subjects? *Atherosclerosis*. 1990; 10: 727-31.
51. Bigazzi R, Bianchi S, Baldari D, Campese VM. Microalbuminuria predicts cardiovascular events and renal insufficiency in patients with essential hypertension. *J Hypertens*. 1998; 16: 1325-33.
52. Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S, Schroll M, Jensen JS. Urinary albumin excretion. An independent predictor of ischemic heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999; 19: 1992-7.
53. Jager A, Kostense PJ, Ruhe HG, Heine RJ, Nijpels G, Dekker JM, et al. Microalbuminuria and peripheral arterial disease are independent predictors of cardiovascular and all-cause mortality, especially among hypertensive subjects: five-year follow-up of the Hoorn Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999; 19: 617-24.
54. Roest M, Banga JD, Janssen WM, Grobbee DE, Sixma JJ, de Jong PE, et al. Excessive urinary albumin levels are associated with future cardiovascular mortality in postmenopausal women. *Circulation*. 2001; 103: 3057-61.
55. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, et al; HOPE Study Investigators. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and non-diabetic individuals. *JAMA*. 2001; 286: 421-6.
56. Romunstad S, Holmen J, Hallan H, Kvenild K, Ellekjaer H. Microalbuminuria and all-cause mortality in treated hypertensive individuals. Does sex matter? The Nord-Trondelag Health Study (HUNT), Norway. *Circulation*. 2003; 108: 2783-9.
57. Wachtell K, Ibsen H, Olsen MH, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, et al. Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: The LIFE Study. *Ann Intern Med*. 2003; 139: 901-6.
58. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2003; 21: 1011-53.
59. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003; 289: 2560-72.
60. Redon J, Ruilope LM. Microalbuminuria as an intermediate endpoint in hypertension. Evidence is coming. *J Hypertens*. 2004; 22: 1689-91.
61. Redón J. Urinary Albumin excretion: lowering the threshold of risk in hypertension. *Hypertension*. 2005; 46: 19-20.

## Cardiopatía isquémica y disfunción renal

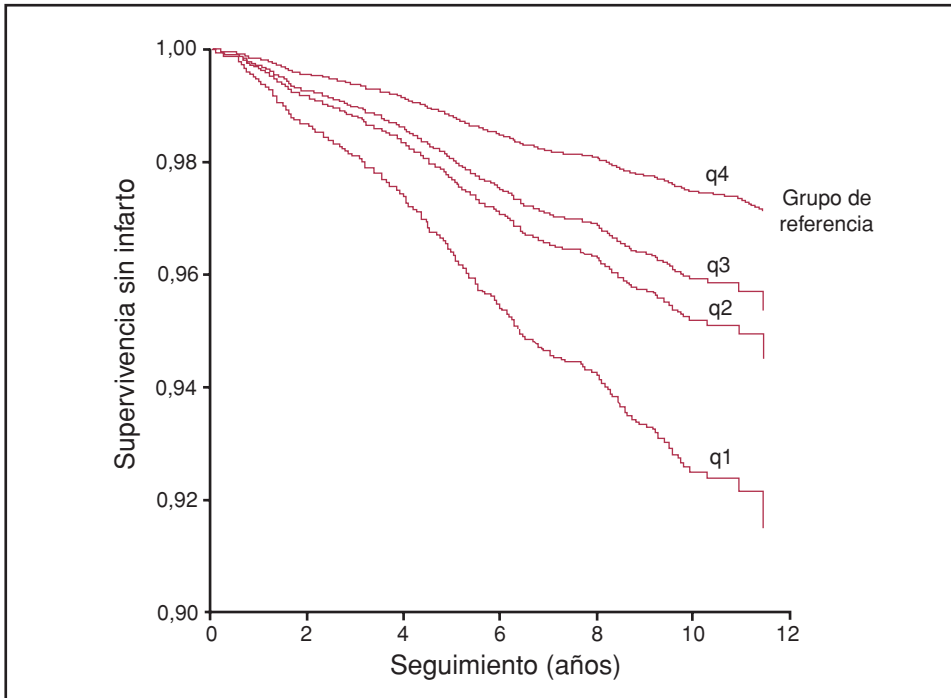
E. López de Sa Areses, J.R. Rey Blas, E. Armada Romero,  
R. Martín Reyes, J. López-Sendón Hentchel

Unidad de Cuidados Agudos Cardiológicos. Servicio de Cardiología.  
Hospital Universitario La Paz. Madrid.

### INTRODUCCIÓN

Cuando Scribner introdujo la hemodiálisis en 1960, existía la esperanza de que, si se eliminaban las toxinas urémicas, la expectativa de vida de los pacientes sería similar a la de la población general. Posteriormente, se produjo un gran impacto cuando se conoció que, en diez años, hasta el 50% de sus pacientes en hemodiálisis habían muerto por causas cardíacas. Entonces, se postuló que probablemente la hemodiálisis prolongada aceleraba el proceso de la aterosclerosis. Este incremento del riesgo de la insuficiencia renal crónica (IRC), sin embargo, es progresivo conforme se agrava el deterioro de la función renal y no solamente es exclusivo de la insuficiencia renal terminal en diálisis, sino que también se produce en etapas más tempranas de la enfermedad (**Figura 1**)<sup>(1)</sup>. Cualquier grado de IRC incrementa el riesgo de complicaciones cardiovasculares. Dentro de ellas, especialmente la cardiopatía isquémica aparece con una frecuencia significativamente mayor en la IRC que la población general, incluso si se ajustan a los factores de riesgo coronario tradicionales. La IRC se define como la presencia de daño renal persistente confirmado mediante biopsia renal o marcadores bioquímicos y/o tasa de filtrado glomerular por debajo de 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> durante más de tres meses. Curiosamente, a pesar del mayor riesgo de estos pacientes, los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) son tratados con menos agresividad en los enfermos con IRC que en la población general; esta abstención terapéutica puede ser responsable en gran medida de la mayor frecuencia de complicaciones cardiovasculares. Sin embargo, varios estudios sugieren que la intervención en los factores de riesgo en pacientes con IRC podría tener la misma o mayor eficacia que en la población general.

En el presente capítulo serán tratadas las diferentes formas de interacción que pueden presentar la IRC y la cardiopatía isquémica.



**Figura 1.** Curvas de supervivencia sin infarto en una población aparentemente sana según la tasa de filtrado glomerular calculado mediante la ecuación de Cockcroft-Gault ( $n = 4.484$ ). Las líneas corresponden a cada uno de los cuartiles de la tasa de filtrado glomerular, siendo el de referencia el q4 (normal) y el más bajo el q1. Fuente: Brugs JJ, et al.<sup>(1)</sup> (adaptada).

## LA INSUFICIENCIA RENAL COMO FACTOR DE RIESGO CORONARIO

Los factores implicados en los mecanismos íntimos por los que la IRC incrementa el riesgo de cardiopatía isquémica están todavía por determinar. Las variables que se han considerado más importantes son la elevada prevalencia de múltiples factores de riesgo coronario y la importante comorbilidad asociada. La mayoría de los registros de pacientes con IRC han mostrado que la prevalencia de diabetes e hipertensión arterial concurren simultáneamente con mucha frecuencia en los pacientes con IRC. Además, habitualmente se asocian otros FRCV y otras comorbilidades que dan como resultado una población más compleja que en la población general<sup>(2)</sup>. También se ha especulado que quizá se produzca una mayor expresión de los factores de riesgo no convencionales, susceptibles de actuar sinérgicamente con los factores de riesgo convencionales.

Es necesario considerar que el proceso de la aterosclerosis está especialmente acelerado en los pacientes con IRC, con una enfermedad más extensa, que se manifiesta a edades más tempranas. El deterioro de la función renal se ha asociado con modificaciones en el perfil lipídico. En deterioros ligeros o moderados de la función renal, se produce un descenso en las HDL e incremento de los triglicéridos, así como un incremento de las lipoproteínas de densidad intermedia. A medida que el deterioro de la función



renal evoluciona hacia una fase terminal, se genera un incremento en la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad, produciéndose un descenso de las cifras de colesterol total. Éste constituye uno de los factores que se reconocen como iniciadores de la aterosclerosis. La influencia de la dislipidemia sobre el pronóstico cardiovascular en el paciente con IRC aparentemente presenta una morfología en “U”, con un incremento de la mortalidad cardiovascular cuando se produce un deterioro grave de la función renal que tienen niveles muy bajos de colesterol. Este comportamiento no se manifiesta en otras situaciones clínicas, donde no se ha conseguido demostrar si existe un nivel por debajo del cual se incrementa el riesgo. La explicación de esta paradoja se ha atribuido al efecto de la malnutrición crónica y carga inflamatoria que se torna muy importante con el deterioro de la función renal, todo ello presente en un sustrato aterosclerótico muy importante debido a la dislipidemia existente en etapas más tempranas del deterioro de la función renal. Esta paradoja ha propiciado la pregunta sobre la utilidad del tratamiento con hipolipemiantes. Ensayos clínicos recientes han demostrado, sin embargo, el incremento del riesgo cardiovascular en la IRC, puede reducirse también con la administración de estatinas. Con frecuencia, cuando se hace referencia a la IRC consideramos exclusivamente los pacientes en diálisis; sin embargo, lo que ha resultado evidente en múltiples estudios es que la mayoría de los pacientes con IRC desarrollan enfermedades cardiovasculares y fallecen prematuramente por causa de éstas antes de necesitar diálisis o trasplante renal.

### Factores de riesgo no convencionales

Los FRCV, por sí mismos, probablemente no puedan explicar el elevado riesgo cardiovascular y la predisposición a complicaciones isquémicas de los pacientes con IRC. Esto se deriva de las discrepancias existentes entre el riesgo calculado según los diferentes estudios epidemiológicos, si se comparan con el riesgo real de los pacientes con IRC<sup>(3)</sup>.

- **Incremento de la rigidez arterial.** La alteración del metabolismo fosfocálcico debida al hiperparatiroidismo, posiblemente sea uno de los mecanismos implicados en la rigidez arterial. En un estudio reciente, sobre 1.290 sujetos con hipertensión y sin ella, los pacientes que se encontraban en el tercil inferior de aclaramiento de creatinina presentaron una asociación negativa con el pulso aórtico medido por Doppler, independiente de la presión arterial y FRCV tradicionales<sup>(4)</sup>. Es bien conocido que la rigidez arterial constituye un factor de riesgo cardiovascular independiente de los factores tradicionales. Por tanto, la rigidez arterial asociada a la IRC podría ser uno de los elementos implicados<sup>(5)</sup>.

- **Hiperhomocisteinemia.** En la última década, se ha encontrado que existe una asociación entre la hiperhomocisteinemia y un incremento de complicaciones cardiovasculares. El metabolismo de la homocisteína y otros aminoácidos que contienen sulfuro está alterado en la IRC<sup>(6)</sup>. Entre los pacientes con IRC grave se ha podido ver que por cada incremento de 1 micromol en los niveles plasmáticos de homocisteína se relacionan con un incremento del 1% en las complicaciones cardiovasculares de forma independiente. El mecanismo que se ha implicado en esta relación es la asociación que existe entre la disfunción endotelial asociada y la hiperhomocisteinemia, que sería una causa de hiperagregabilidad plaquetaria y trastornos de la coagulación. Sin

embargo, la terapia con dosis elevadas de ácido fólico, si bien reduce la hiperhomocisteinemia en un 19% en pacientes con IRC, no ha conseguido demostrar una mejora en el pronóstico cardiovascular<sup>(7)</sup>. Por tanto, es posible que la hiperhomocisteinemia en sí misma no sea la responsable de las complicaciones cardiovasculares sino que sea en asociación con la IRC.

- **Inflamación.** La aterosclerosis, actualmente se considera como un trastorno inflamatorio. En los pacientes en diálisis y aquellos que están en situación de prediálisis, se ha documentado una disminución del aclaramiento de numerosas sustancias proinflamatorias, incremento de la proteína C-reactiva y de diversas citoquinas que podrían ser las responsables del desarrollo precoz de aterosclerosis<sup>(8)</sup>.

- **Anemia.** La anemia es frecuente en la IRC y es debida al efecto de la uremia sobre la eritropoyesis, a lo que es necesario unir la deficiencia de eritropoyetina que se produce. La anemia crónica es un factor independiente de peor pronóstico en pacientes con cardiopatía isquémica, incrementándose el riesgo de complicaciones isquémicas cuanto más grave es la misma.

- **Albuminuria.** Numerosos registros han podido documentar una asociación entre la albuminuria y el incremento de complicaciones cardiovasculares de una forma progresiva. La albuminuria no solamente refleja el daño glomerular, sino que es un indicador muy sensible de la aterosclerosis mediada por vasculopatía capilar. Aunque la albuminuria se asocia a otros FRCV como la hipertensión, dislipidemia etc., también aparece como un factor independiente de complicaciones cardiovasculares.

## Implicaciones clínicas

Debido a la elevada tasa de complicaciones cardiovasculares de los pacientes con IRC y a la escasez de donantes, las guías actuales de práctica clínica de los pacientes en lista de espera de trasplante renal recomiendan el despistaje de enfermedad coronaria asintomática. El problema surge al tratar de determinar cuál es el mejor método para realizar este despistaje de enfermedad coronaria<sup>(9)</sup>. Con frecuencia, la ergometría convencional no es valorable por las alteraciones electrocardiográficas basales de los pacientes con IRC, y existe una gran controversia sobre si debería realizarse o no coronariografía a todos los pacientes, ya que tanto la gammagrafía de perfusión como el eco-estrés presentan frecuentes falsos positivos y falsos negativos en esta población. Algún estudio ha sugerido que un porcentaje elevado de pacientes con estudios de perfusión negativos presentan estenosis coronarias significativas, mientras que en estos pacientes la coronariografía permite predecir los pacientes con elevado riesgo de complicaciones. Por otra parte, los estudios de perfusión solamente discriminan un peor pronóstico en los pacientes con lesiones coronarias.

## LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA COMO FACTOR DE RIESGO DE INSUFICIENCIA RENAL

Como ya se aclara en otros capítulos de esta monografía, tanto la hipertensión como la insuficiencia cardíaca, por mecanismos diferentes pueden ser en sí mismas causa de insuficiencia renal o capaces de agravar una IRC leve preexistente. Ambos procesos se asocian frecuentemente a la cardiopatía isquémica y ésta es la principal

causa de insuficiencia cardíaca. Por otra parte, diferentes complicaciones, medicación y procedimientos que se asocian a la cardiopatía isquémica pueden ser causa en sí mismos de insuficiencia renal.

Dentro de las formas clínicas de cardiopatía isquémica, son los síndromes coronarios agudos los que producen un mayor riesgo de insuficiencia renal aguda (IRA) o son origen del agravamiento de insuficiencias renales preexistentes. Los mecanismos por los que la cardiopatía isquémica puede ser causa de IRA son múltiples, y se exponen someramente en la **Tabla 1**.

### Insuficiencia renal aguda prerrenal

Constituye la forma más frecuente de IRA y representa una respuesta fisiológica a la hipoperfusión renal leve-moderada. Por definición, esta forma clínica de insuficiencia renal es rápidamente reversible una vez que se restaura el flujo renal y la presión de filtrado glomerular. La hipotensión activa los barorreceptores, lo que desencadena una cadena de respuestas destinadas a reponer el volumen vascular e incrementar la presión arterial. Se produce la activación del sistema nervioso simpático y del sistema renina-angiotensina-aldosterona, así como liberación de arginavasopresina (hormona antidiurética). Cuando se sobrepasan los mecanismos compensadores, se verifica una caída del filtrado glomerular y, como consecuencia, la IRA. Este mecanismo es especialmente manifiesto en ancianos y en pacientes con patología que altere la integridad de las arteriolas aferentes, como sucede en la nefroesclerosis hipertensiva y vasculopatía diabética. Por otra parte, el tratamiento con fármacos que pueden alterar la respuesta adaptativa de la microcirculación renal puede ser causa de que una hipoperfusión compensada se convierta en una IRA manifiesta, o transformar o facilitar la conversión de una IRA prerrenal en intrínseca. Por tanto, los fármacos inhibidores de la síntesis de prostaglandinas renales (inhibidores de la ciclooxigenasa y antiinflamatorios no esteroideos), inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina e inhibidores de los receptores de angiotensina II pueden estar involucrados en este mecanismo y deben usarse con cuidado en pacientes con hipotensión y signos de hipoperfusión.

### Insuficiencia renal aguda intrínseca

La mayoría de los episodios de IRA debidos a isquemia o nefrotoxicidad presentan esta forma clínica. Generalmente, esta forma de IRA se denomina *necrosis tubular aguda*; sin embargo, entre el 20 y 30% de los pacientes con IRA isquémica o nefrotóxica no presentan necrosis tubular. Una hipoperfusión grave puede producir no sólo insuficiencia prerrenal, sino también daño isquémico en el parénquima renal. Este tipo de IRA se diferencia de la IRA prerrenal en que en esta variedad se producen daños en las células del parénquima renal, particularmente del epitelio tubular. Por tanto, la recuperación no se verifica una vez restaurada la perfusión, sino que característicamente tarda entre 1 y 2 semanas una vez recuperada la perfusión renal. En su variedad más grave de isquemia, se produce una necrosis cortical bilateral, lo que ocasionaría una necrosis cortical irreversible. Dentro de la cardiopatía isquémica esta complicación se produce con más frecuencia como complicación de la cirugía cardíaca.

---

**Tabla 1. Posibles causas de insuficiencia renal aguda en la cardiopatía isquémica**


---

**PRE-RENALES**

- **Hipovolemia**
  - Hemorragia, deshidratación (sudor, vómitos, etc.)
  - Diuréticos
  - Secuestro extravascular
- **Bajo gasto**
  - Disfunción sistólica de ventrículo izquierdo
  - Taponamiento cardíaco
  - Insuficiencia mitral, comunicación interventricular
- **Alteración de la relación de resistencia renal y sistémica**
  - Anafilaxia (contrastes iodados), vasodilatadores
  - Vasoconstrictores renales: hipercalcemia, norepinefrina, epinefrina, ciclosporina
- **Hipoperfusión renal con fallo en la respuesta autorregulatoria renal**
  - Inhibidores ciclooxigenasa, inhibidores enzima convertidora de angiotensina

**INTRÍNSECO-RENALES**

- **Obstrucción renovascular (bilateral o unilateral cuando existe un solo riñón funcionante)**
  - Obstrucción, trombosis o embolismo de arteria renal
  - Obstrucción de vena renal: trombosis, compresión
- **Enfermedad del glomérulo o vascular**
  - Generalmente en el seno de una enfermedad sistémica (p. ej., lupus)
- **Necrosis tubular**
  - Isquemia: etiología similar a la del fracaso renal agudo prerrenal pero sostenido (hipovolemia, bajo gasto, vasoconstricción renal, vasodilatación sistémica)
  - Toxinas
    - exógenas: radiocontraste, ciclosporina, antibióticos (p. ej., aminoglucósidos).
    - endógenas: rhabdmiolisis, hemólisis, etc.
- **Nefritis intersticial**
  - Alérgica: antibióticos (p. ej., betalactámicos), antiinflamatorios no esteroideos, diuréticos, captopril
  - Infecciones

**POST-RENALES**

- Sin relación con cardiopatía isquémica
- 

La IRA intrínseca también puede ser causada por agentes nefrotóxicos empleados para el diagnóstico y tratamiento de la cardiopatía isquémica. La mayoría de los agentes nefrotóxicos van a complicar a pacientes ancianos, con un deterioro preexistente, en mayor o menor grado, de la función renal. La vasoconstricción en el proceso primordial que sucede en la IRA inducida por contraste. Por este motivo, la nefropatía por contraste comparte en gran medida la fisiopatología de la IRA prerrenal. Su inicio comienza entre las 24 y las 48 horas tras la exposición, con un máximo entre el tercer día y el quinto, y –generalmente– resolución dentro de una semana.

Como factores predisponentes están la diabetes, la insuficiencia cardíaca, la hipovolemia o el mieloma múltiple. El proceso es dosis-dependiente y su incidencia se reduce ligeramente cuando se emplean contrastes de baja osmolaridad y agentes no iónicos.

En raras ocasiones puede producirse IRA en el seno de un síndrome coronario agudo secundariamente a la aparición de rhabdomiolisis como consecuencia del consumo de cocaína, o como complicación del tratamiento con estatinas. En una revisión sistemática de los ensayos clínicos y notificaciones voluntarias del empleo de estatinas, la incidencia de rhabdomiolisis asociada al empleo de estatinas (excluida la cerivastatina) se estima en 3,4 (1,6-6,5) por 100.000 personas año. Es decir, su incidencia es rara, pero se trata de una complicación grave, con una letalidad del 10%. Cuando existe rhabdomiolisis, la incidencia de IRA es aproximadamente del 46%. La incidencia de rhabdomiolisis asociada al consumo de estatinas se multiplica por 10 cuando se asocia con el consumo de gemfibrozil. De las diferentes estatinas, la incidencia parece ser ligeramente superior con lovastatina, simvastatina y atorvastatina que cuando se emplea pravastatina o fluvastatina. También resulta cierto que estas dos últimas son las menos potentes en cuanto a la reducción del LDL. En el 60% de los casos en los que aparece tras el consumo de lovastatina, simvastatina y atorvastatina, concurre el consumo de fármacos que inhiben el citocromo CYP3A4 (especialmente, eritromicina y antifúngicos), y en el 19% están involucrados los fibratos. Sin embargo, no existe toxicidad renal directa de las estatinas que no esté mediada por la presencia de rhabdomiolisis. La rosuvastatina a dosis iguales o inferiores a 40 mg/día parece producir una incidencia similar. Dosis más altas incrementa el riesgo y es uno de los motivos por los que se ha retirado su comercialización.

## DIAGNÓSTICO DE CARDIOPATÍA ISQUÉMICA EN LA INSUFICIENCIA RENAL

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la principal causa de muerte entre los pacientes con insuficiencia renal, especialmente la cardiopatía isquémica. Por otra parte, el diagnóstico de cardiopatía isquémica resulta más complejo en pacientes con IRC que en la población general. Aquéllos presentan en muchos casos isquemia silente, y la presentación de la angina es, con frecuencia, atípica. A este problema se añade el hecho de que las herramientas disponibles para el diagnóstico son menos útiles en esta población. El electrocardiograma tiende a mostrar signos de hipertrofia ventricular, lo que dificulta la interpretación de alteraciones debidas a cardiopatía isquémica. Los enfermos con IRC suelen presentar trastornos hidroelectrolíticos, que pueden producir alteraciones electrocardiográficas. Estos factores se complican aún más si se tiene en cuenta que la interpretación de la elevación de los diferentes marcadores de daño miocárdico puede ser más difícil que en la población general y que la administración de contrastes yodados ocasiona más complicaciones en estos pacientes.

### Marcadores de necrosis miocárdica

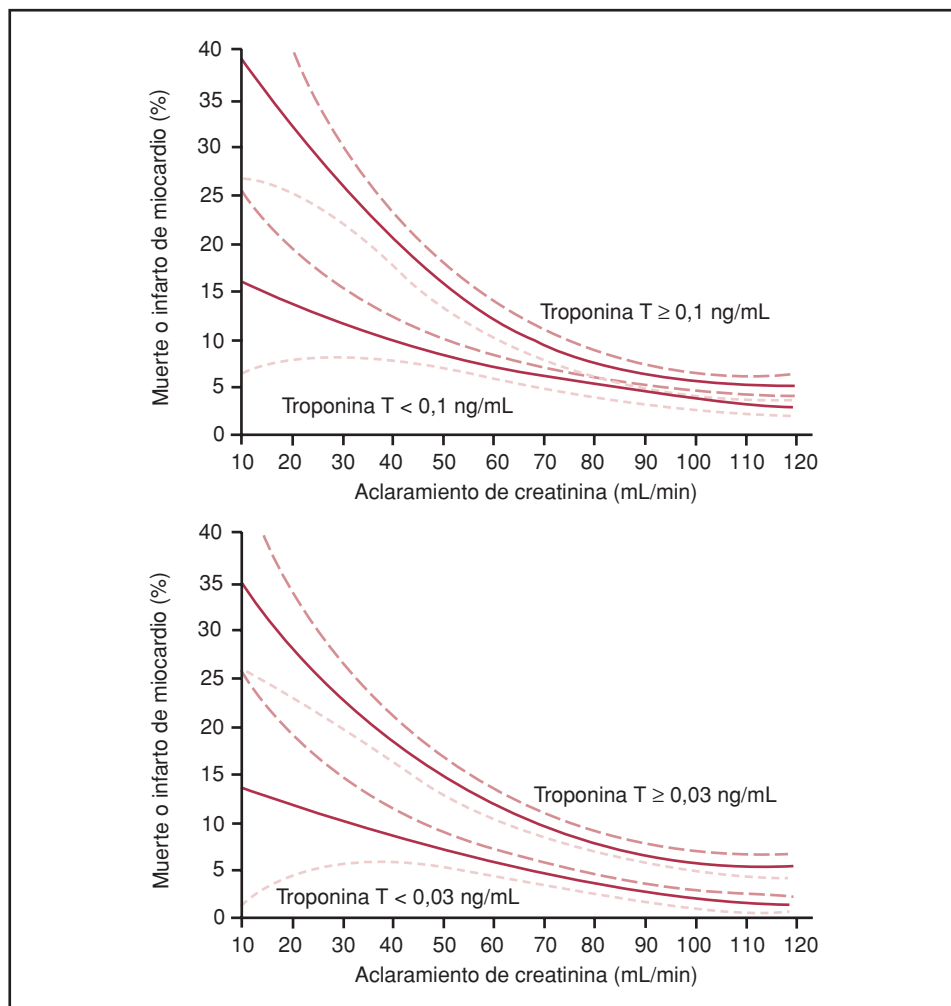
Los pacientes con IRC presentan, con frecuencia, elevaciones transitorias de las enzimas cardíacas. Se ha comunicado que hasta el 72% de los pacientes muestran

elevación enzimática en algún momento de la evolución a largo plazo. Esta elevación puede ser persistente, aunque generalmente en concentraciones bajas. Estas elevaciones inespecíficas de la CPK y CPK-MB reducen la utilidad diagnóstica de las mismas. Por otra parte, la determinación de mioglobina también presenta problemas similares, por su escasa especificidad y la reducción de su aclaramiento renal.

En la última década, con la generalización de la determinación de troponinas cardíacas en los departamentos de urgencias, han surgido una serie de preguntas con respecto a su utilidad en los pacientes con IRC. La determinación de troponinas en ausencia de IRC indica la existencia de algún daño en la integridad de la pared de los miocitos cardíacos. Su empleo en el escenario de la sospecha del síndrome coronario agudo está suficientemente avalada por numerosos estudios en los pacientes sin IRC. Sin embargo, el hecho de que en pacientes con IRC incluso sin cardiopatía isquémica puedan existir pequeñas elevaciones de troponinas cardíacas ha cuestionado la rentabilidad diagnóstica y pronóstica en los pacientes con sospecha de síndrome coronario agudo. Se han comunicado frecuentes elevaciones de troponinas cardíacas entre el 30 % y el 50 % de pacientes en diálisis, y con una frecuencia de entre el 10 % y el 20 % en pacientes con IRC que no requieren diálisis<sup>(10)</sup>. Estas ligeras elevaciones suceden más frecuentemente cuando se ha determinado troponina T que cuando se ha identificado troponina I. También ha aparecido la duda sobre el significado pronóstico de la elevación de troponinas en pacientes con IRC sin síntomas de síndrome coronario agudo. Aunque tanto la troponina T como la troponina I están presentes en el músculo miocárdico y en el músculo esquelético, cada una está codificada por genes diferentes en cada uno de los tipos musculares, produciendo proteínas inmunológicamente diferentes. Actualmente disponemos de pruebas denominadas *de tercera generación*, que están basadas en anticuerpos de elevada afinidad y que son muy específicas para determinar la troponina T y la troponina I cardíacas.

Antes de considerar el valor actual de las troponinas para el diagnóstico del síndrome coronario agudo hay que tener en cuenta algunos aspectos. Mientras que, en cuanto a la troponina T, en las determinaciones de primera generación podría existir cierta reacción cruzada entre la troponina de origen esquelético y la cardíaca, actualmente se ha solucionado con las determinaciones de tercera generación. El test que calcula la troponina T sólo está elaborado por una compañía; por tanto, el punto de corte diagnóstico para infarto de miocardio es similar en todos los laboratorios, lo que da lugar a una determinación muy precisa para discernir los niveles bajos. Por el contrario, en la troponina I existen numerosos tipos de inmunoensayos y se registra una enorme variabilidad en el punto de corte diagnóstico; por tanto, son menos precisos en niveles bajos, por lo que debe de referirse dicho punto. Actualmente, parece claro que los pacientes con insuficiencia renal y sospecha de síndrome coronario agudo presentan un mayor riesgo de muerte o infarto de miocardio y que con las determinaciones actuales no existe ninguna justificación para hacer una interpretación del valor de las troponinas diferente que para la población general, especialmente si se realizan determinaciones seriadas, donde se puede poner de evidencia la existencia de una curva enzimática (**Figuras 2 y 3**)<sup>(11)</sup>.

Con respecto al valor pronóstico de la elevación de troponinas cardíacas en pacientes sin síntomas de síndrome coronario agudo, recientemente se ha publicado un metaanálisis de los 25 estudios prospectivos que evalúan el pronóstico de pacientes

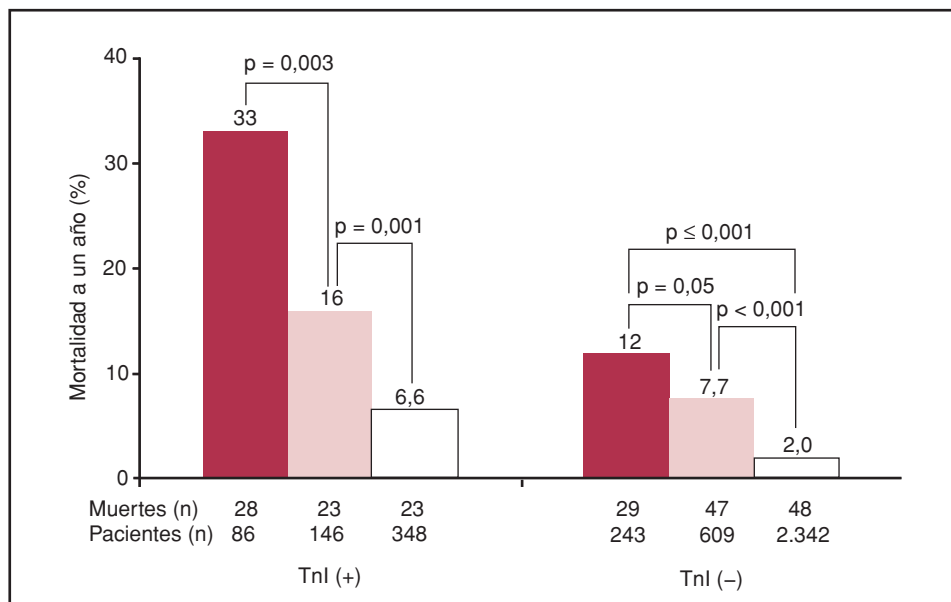


**Figura 2.** Incidencia de muerte o infarto de miocardio de acuerdo con el nivel de troponina T basal y aclaramiento de creatinina en pacientes con sospecha de síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. En la figura superior, cuando se considera el punto de corte para la positividad en 0,1 ng/mL; en la parte inferior, considerando el punto de corte en 0,03 ng/mL. Las líneas punteadas representan el intervalo de confianza del 95%. Fuente: Aviles RJ, et al.<sup>(11)</sup> (adaptada).

con valores anormales de troponina T (de segunda o de tercera generación) o troponina I en pacientes con IRC asintomáticos, y en él se establece que la elevación de troponinas T o I en pacientes asintomáticos con IRC se asocian con un peor pronóstico<sup>(12)</sup>.

### Pruebas no invasivas para la detección de enfermedad coronaria

La prevalencia de coronariopatía en pacientes asintomáticos con IRC terminal es muy elevada y alcanza en algunos estudios hasta el 53% si se realiza una coronariografía rutinaria en la insuficiencia renal. Las recomendaciones perfectas no exis-

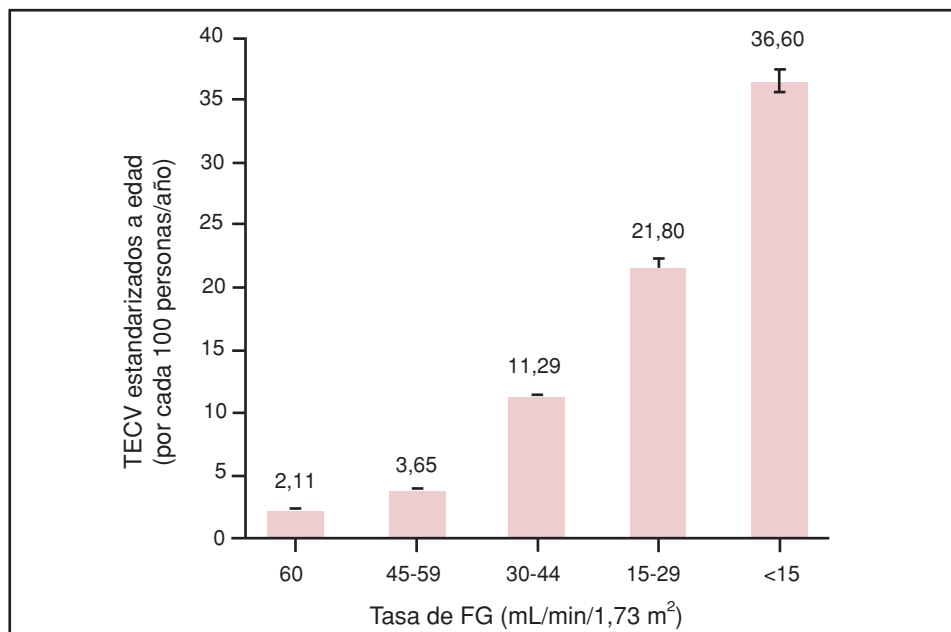


**Figura 3.** Mortalidad cardíaca a un año de los pacientes con dolor torácico según el aclaramiento de creatinina (barras oscuras: CrCl < 30 mL/min; barras claras: CrCl: 30-59 mL/min; barras blancas: CrCl ≥ 60 mL/min) y según la positividad o no de la troponina I (TnI). Fuente: Kontos MC, et al.<sup>(13)</sup> (adaptada).

ten, pero actualmente se observa una tendencia agresiva en la selección de las pruebas complementarias de imagen en la detección de isquemia. En los pacientes con IRC, la ergometría convencional tiene una sensibilidad del 50 % al 60 % para el diagnóstico de enfermedad de un vaso y del 85 % para la detección de enfermedad multivaso, si bien las anomalías electrocardiográficas basales y la frecuente limitación al esfuerzo que presentan estos pacientes limitan enormemente la rentabilidad de estas pruebas. En los pacientes en hemodiálisis, solamente entre el 8 y el 20 % de los casos son capaces de alcanzar el 85 % de la frecuencia cardíaca teórica en el tapiz rodante.

La gammagrafía de perfusión evita el problema de las alteraciones electrocardiográficas basales. Sin embargo, la rentabilidad diagnóstica de esta técnica también es limitada en los pacientes con IRC; se ha estimado en algunos estudios que la sensibilidad puede ser tan baja como del 37 %, y la especificidad, del 75 %. Esto se ha explicado en gran medida por la capacidad reducida al esfuerzo, la inadecuada respuesta de frecuencia, habitual concurrencia de tratamiento betabloqueante y quizá la reiterada presencia de hipertrofia ventricular. Recientemente, se ha demostrado una mayor rentabilidad diagnóstica cuando se emplea el estrés farmacológico con dipiridamol, alcanzándose en algunos estudios una sensibilidad del 92 %, una especificidad del 89 % y un valor predictivo positivo del 71 %. La ecocardiografía de estrés con dobutamina también puede ser útil en la detección de enfermedad coronaria, ya que evita el inconveniente de la capacidad limitada al esfuerzo. Estudios iniciales han documentado una sensibilidad que oscila entre el 75 % y el 95 % y una especificidad de entre el 70 % y el 90 % entre los pacientes candidatos a trasplante renal, consiguiendo una





**Figura 4.** Tasa de eventos cardiovasculares (TECV) según la tasa de filtrado glomerular (FG) estimado entre una población de 1.120.295 adultos ambulatorios. En el presente estudio se consideró como evento cardiovascular la hospitalización por cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, ictus isquémico y enfermedad vascular periférica. Fuente: Go AS, et al.<sup>(15)</sup> (adaptada).

predicción de supervivencia a un año del 97 % cuando el estudio es normal. Si bien es cierto que la ecocardiografía de estrés y la gammagrafía de perfusión predicen los pacientes con mayor riesgo de presentar complicaciones isquémicas, la incidencia de falsos negativos es superior a la de la población general. El informe del grupo de trabajo de la National Kidney Foundation recomienda la realización de coronariografía sistemática en pacientes con IRC terminal en diabéticos, aunque se muestren asintomáticos en la valoración pretrasplante renal<sup>(14)</sup>.

## IMPLICACIONES PRÓNOSTICAS DE LA INSUFICIENCIA RENAL EN LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

Como se ha mencionado anteriormente, la morbilidad y mortalidad cardiovascular a largo plazo es superior en los pacientes con IRC que en la población general (**Figura 4**). La incidencia anual de infarto de miocardio en los pacientes en hemodiálisis se estima en torno al 8 %. Dentro de esta población, el pronóstico es peor que en otros pacientes con infarto de miocardio. En el registro estadounidense de pacientes en diálisis, con 34.189 pacientes incluidos, se ha podido observar que cuando desarrollan un infarto agudo de miocardio presentan una tasa de mortalidad del 59 % en el primer año, del 73 % a 2 años y del 90 % a los 5 años, muy superior a la de la población general. La función ventricular también en esta población constituye unos de los principales determinantes pronósticos.

Aproximadamente el 15% de los pacientes con síndrome coronario agudo presentan insuficiencia renal moderada o grave, al igual que en otras formas clínicas de cardiopatía isquémica. La presencia de insuficiencia renal constituye un factor de mal pronóstico cuyo impacto sobre el pronóstico es mayor cuanto mayor es el deterioro de la función renal (**Tabla 2**). Esto sucede en todas las formas de cardiopatía isquémica, como el síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST y sin ella, así como en la cardiopatía isquémica crónica. Por otra parte, el deterioro de la función renal durante el ingreso por síndrome coronario agudo también ejerce impacto sobre el pronóstico.

## IMPLICACIONES TERAPÉUTICAS DE LA INSUFICIENCIA RENAL EN LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

La mayoría de los ensayos clínicos que han estudiado la eficacia de las diferentes estrategias terapéuticas en la cardiopatía isquémica han tenido como criterio principal de exclusión el que los pacientes presentasen IRC con cifras de creatinina plasmática superiores a 2,5 mg/dL. Por tanto, en ausencia de datos específicos, las recomendaciones para el manejo de estos pacientes se establecen según las recomendaciones fijadas para la población general. Sin embargo, es necesario reconocer que, dado el elevado riesgo de estos pacientes, probablemente el manejo deba de ser más riguroso, aunque evitando los riesgos derivados de la sobredosificación inherente a la diferente vida media.

Todos los registros, han demostrado que los pacientes con síndrome coronario agudo e IRC son tratados menos agresivamente que la población general, en cuanto al empleo de terapias que han demostrado un claro beneficio sobre el pronóstico. Se ha especulado que ésta podría ser una de las causas por las que este tipo de pacientes presenta más mortalidad y más complicaciones. Por ejemplo, el tratamiento trombolítico no está contraindicado en los pacientes con IRC, y no es preciso un ajuste de dosis para su administración. Tampoco se ha evidenciado en este escenario una mayor tasa de complicaciones hemorrágicas, pero su utilización en estos pacientes es claramente menor que en la población general.

Dado que la IRC se considera una situación protrombótica, en ausencia de ensayos clínicos, parece lógico pensar que el tratamiento antitrombótico sería de especial

**Tabla 2. Pronóstico intrahospitalario en el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST según la función renal**

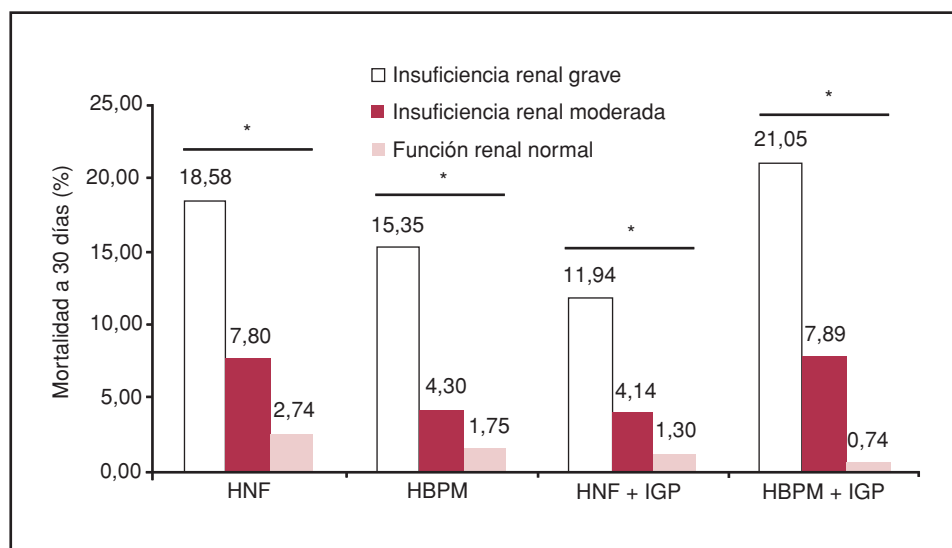
Pronóstico	IRC (%) (n=6.560)	Sin IRC (%) (n = 38.783)	No ajustado OR (IC 95%)	Ajustado OR (IC 95%)
Muerte	9,0	3,6	2,62 (2,32-2,97)	1,54 (1,35-1,75)
Reinfarto	3,7	2,7	1,34 (1,17-1,53)	1,25 (1,10-1,43)
Muerte/reinfarto	11,6	5,8	2,08 (1,86-2,32)	1,45 (1,30-1,61)
Shock cardiogénico	4,5	2,3	1,93 (1,68-2,23)	1,37 (1,16-1,61)
ICC	16,5	8,1	2,16 (1,97-2,36)	1,18 (1,09-1,29)
Tranfusiones	24,7	12,9	2,16 (2,02-2,31)	1,76 (1,65-1,88)

Datos de: Han JH, et al.<sup>(16)</sup>.

utilidad. Por este motivo se recomienda el tratamiento anticoagulante con heparina. Las heparinas de bajo peso molecular, a pesar de una eficacia equivalente –o, incluso, posiblemente superior–, no se han estudiado en los diferentes ensayos clínicos. Además, es necesario un ajuste de dosis por producirse una prolongación de la vida media del fármaco.

Dada la ausencia de datos que existen en los ensayos clínicos, en el registro GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) se ha analizado el efecto del tratamiento antitrombótico en relación con la función renal en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST<sup>(17)</sup>. Se analizaron los datos de 11.881 pacientes que se dividieron en tres grupos según la gravedad de la función renal. Cuanto peor fue la función renal, la mortalidad a 30 días fue superior, como superior fue la incidencia de complicaciones hemorrágicas (**Figura 5**). El grupo que presentó mayor mortalidad en pacientes con insuficiencia renal grave es el que asociaba el tratamiento de heparinas de bajo peso molecular a inhibidores de los receptores de la glicoproteína IIb/IIIa. Sin embargo, el empleo de heparinas de bajo peso molecular fue un predictor independiente de menor mortalidad con una reducción del 44 % (OR: 0,56; IC 95 %: 0,43-0,73) y menor riesgo de sangrado intrahospitalario (OR: 0,66; IC 95 %: 0,48-0,92).

Por otra parte, el fondaparinux ha demostrado recientemente una eficacia similar a la enoxaparina en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST en el estudio OASIS-5 (Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes), presentando una menor tasa de complicaciones hemorrágicas independiente de la función renal, pero resultando especialmente relevante esta diferencia en pacientes con insuficiencia renal cuya interacción estuvo en el límite de la significación estadística<sup>(18)</sup>.



**Figura 5.** Análisis gráfico de la mortalidad a treinta días del efecto de las diferentes pautas del tratamiento antitrombótico en el registro GRACE, para pacientes con síndrome coronario agudo, según la función renal (\*  $p < 0,05$ ). HBPM: heparina de bajo peso molecular; HNF: heparina no fraccionada; IGP inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa Fuente: Collet JP, et al.<sup>(17)</sup> (adaptada).

En la cardiopatía isquémica crónica se recomienda el tratamiento crónico con aspirina. Sin embargo, la aspirina incrementa el sangrado cutáneo, ya que el efecto antiagregante es superior en los pacientes en diálisis, ello unido al hecho de que la IRC dificulta la agregación plaquetaria, junto con la necesidad intermitente de anticoagulación durante la diálisis. La eficacia de betabloqueantes, calcioantagonistas y nitratos parece ser idéntica en pacientes con o sin IRC.

En general, se tiende a pensar que los principios que rigen la revascularización coronaria deben de ser similares en los pacientes con IRC que en aquellos con función renal normal. Sin embargo, es bien sabido que la tasa de complicaciones registrada tanto en la revascularización percutánea como en la revascularización quirúrgica es muy superior en pacientes con IRC que en aquellos sin IRC. En cuanto al intervencionismo percutáneo, los pacientes con IRC constituyen un subgrupo de pacientes que presentan elevadas tasas de reestenosis. Actualmente, con la introducción de los *stents* recubiertos de fármacos antiproliferativos se ha conseguido demostrar una reducción significativa en la tasa de reestenosis también en esta subpoblación de pacientes.

En un análisis del estudio TAXUS-IV, de pacientes con insuficiencia renal ligera o moderada, se ha podido comprobar que los pacientes a los que les fue implantado el *stent* con paclitaxel, en comparación con aquellos con *stent* convencional, presentaron menor tasa de reestenosis angiográfica a los 9 meses en presencia de insuficiencia renal (2,1 % vs. 20,5 %;  $p = 0,009$ ), similar a lo que sucede en los pacientes que no la presentaban (9,2 % vs. 27,8 %;  $p < 0,0001$ ). Al mismo tiempo, la necesidad de revascularización del vaso tratado a un año fue también inferior en los tratados con *stents* con sustancias farmacoactivas que aquellos tratados con *stents* convencionales en presencia de IRC (3,3 % vs. 12,2 %, respectivamente;  $p = 0,01$ ) y en ausencia de ella (4,7 % vs. 15,8 %, respectivamente;  $p < 0,0001$ ). La tasa de complicaciones fue similar en ambos grupos tanto en presencia como en ausencia de IRC.

Un aspecto importante, que hay que tener en consideración con los pacientes con cardiopatía isquémica e insuficiencia renal, es el que se refiere a la necesidad de evitar en lo posible la aparición de anemia. La presencia de ésta puede agravar enormemente los síntomas isquémicos. Se ha documentado que la corrección de la anemia con eritropoyetina en estos pacientes mejora la sintomatología anginosa y los eventos isquémicos.

## CONCLUSIÓN

La insuficiencia renal constituye un factor de riesgo de cardiopatía isquémica indudable, pero a su vez toda cardiopatía aguda puede ser causa de agravamiento o aparición de insuficiencia renal. Por otra parte, el pronóstico de los pacientes con cardiopatía isquémica e insuficiencia renal es peor que el de los pacientes isquémicos sin insuficiencia renal, pero son tratados de forma menos rigurosa. Posiblemente este manejo más conservador sea debido al miedo a la toxicidad farmacológica, debido a la alteración en su eliminación. Sin embargo, a pesar de no existir ensayos clínicos que lo avalen, la recomendación general en la mayoría de las guías de práctica clínica establece el manejo riguroso de estos pacientes en cuanto al control de los factores de riesgo y estrategias terapéuticas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Brugts JJ, Knetsch AM, Mattace-Raso FU, Hofman A, Witteman JC. Renal function and risk of myocardial infarction in an elderly population: the Rotterdam Study. *Arch Intern Med.* 2005; 165: 2659-65.
2. Fox CS, Larson MG, Leip EP, Culleton B, Wilson PW, Levy D. Predictors of new-onset kidney disease in a community-based population. *JAMA.* 2004; 291: 844-50.
3. Al Suwaidi J, Reddan DN, Williams K, Pieper KS, Harrington RA, Califf RM, et al. Prognostic implications of abnormalities in renal function in patients with acute coronary syndromes. *Circulation.* 2002; 106: 974-80.
4. Mourad JJ, Pannier B, Blacher J, Rudnichi A, Benetos A, London GM, et al. Creatinine clearance, pulse wave velocity, carotid compliance and essential hypertension. *Kidney Int.* 2001; 59: 1834-41.
5. Assmann G, Cullen P, Evers T, Petzinna D, Schulte H. Importance of arterial pulse pressure as a predictor of coronary heart disease risk in PROCAM. *Eur Heart J.* 2005; 26: 2120-6.
6. Friedman AN, Hunsicker LG, Selhub J, Bostom AG; Collaborative Study Group. Total plasma homocysteine and arteriosclerotic outcomes in type 2 diabetes with nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16: 3397-402.
7. Zoungas S, McGrath BP, Branley P, Kerr PG, Muske C, Wolfe R, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Atherosclerosis and Folic Acid Supplementation Trial (ASFAST) in chronic renal failure: a multicenter, randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47: 1108-16.
8. Oberg BP, McMenamin E, Lucas FL, McMonagle E, Morrow J, Ikizler TA, et al. Increased prevalence of oxidant stress and inflammation in patients with moderate to severe chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2004; 65: 1009-16.
9. Sharma R, Pellerin D, Gaze DC, Gregson H, Streather CP, Collinson PO, et al. Dobutamine stress echocardiography and the resting but not exercise electrocardiograph predict severe coronary artery disease in renal transplant candidates. *Nephrol Dial Transplant.* 2005; 20: 2207-14.
10. Roppolo LP, Fitzgerald R, Dillow J. A comparison of troponin T and troponin I as predictors of cardiac events in patients undergoing chronic dialysis at a Veteran's Hospital: a pilot study. *J Am Coll Cardiol.* 1999; 34: 448-54.
11. Aviles RJ, Askari AT, Lindahl B, Wallentin L, Jia G, Ohman EM, et al. Troponin T levels in patients with acute coronary syndromes, with or without renal dysfunction. *N Engl J Med.* 2002; 346: 2047-52.
12. Khan NA, Hemmelgarn BR, Tonelli M, Thompson CR, Levin A. Prognostic value of troponin T and I among asymptomatic patients with end-stage renal disease: a meta-analysis. *Circulation.* 2005; 112: 3088-96.
13. Kontos MC, Garg R, Anderson FP, Tatum JL, Ornato JP, Jesse RL. Outcomes in patients admitted for chest pain with renal failure and troponin I elevations. *Am Heart J.* 2005; 150: 674-80.
14. Gaston RS, Basadonna G, Cosio FG, Davis CL, Kasiske BL, Larsen J, et al. Transplantation in the diabetic patient with advanced chronic kidney disease: a task force report. *Am J Kidney Dis.* 2004; 44: 529-42.
15. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004; 351: 1296-305.
16. Han JH, Chandra A, Mulgund J, Roe MT, Peterson ED, Szczech LA, et al. Chronic kidney disease in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am J Med.* 2006; 119: 248-54.

17. Collet JP, Montalescot G, Agnelli G, Van de Werf F, Gurfinkel EP, López-Sendón J, et al. Non-ST-segment elevation acute coronary syndrome in patients with renal dysfunction: benefit of low-molecular-weight heparin alone or with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors on outcomes. The Global Registry of Acute Coronary Events. *Eur Heart J*. 2005; 26: 2285-93.
18. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, et al. Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2006; 354: 1464-76.

## Función renal en pacientes con insuficiencia cardíaca. Influencia pronóstica e implicaciones terapéuticas

J.R. González-Juanatey, L. Grigorian Shamagian, F. Otero Raviña

Unidad Coronaria. Servicio de Cardiología.

Hospital Clínico Universitario. Santiago de Compostela (La Coruña)

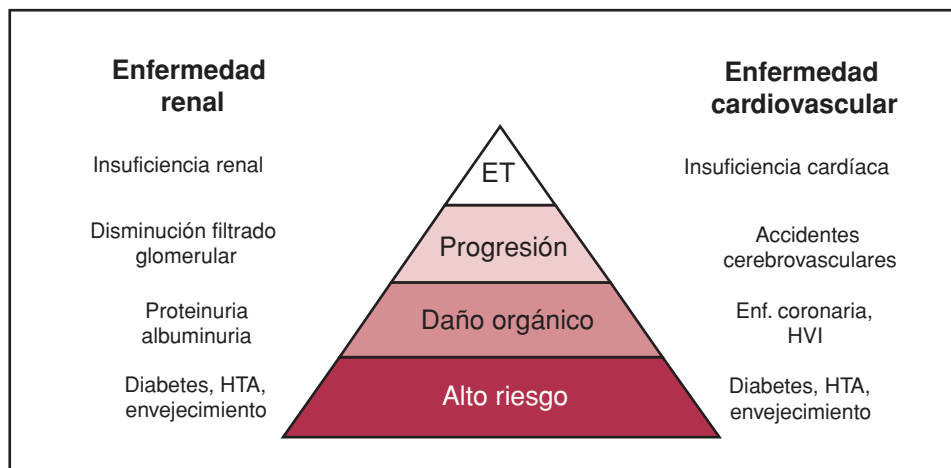
### INTRODUCCIÓN

Existe un paralelismo entre la evolución de la función renal y el riesgo cardiovascular, desde las fases iniciales (factores de riesgo) hasta la enfermedad cardiovascular (CV) y renal avanzada (**Figura 1**). Se han descrito diversos mecanismos que demuestran una relación bidireccional entre enfermedad CV y renal: la insuficiencia renal (IR) promueve enfermedad CV (en particular, aterotrombosis; pero también, procesos implicados en la disfunción e insuficiencia cardíaca), y viceversa<sup>(1-9)</sup>.

La insuficiencia cardíaca (IC) constituye un paradigma de este tipo de relaciones: por un lado, la hipoperfusión renal asociada al síndrome de IC –con deterioro de la función sistólica, con activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) sistémico y local, con activación del simpático y un estado de inflamación sistémica– constituye la principal ruta de relación fisiopatológica bidireccional entre IC e IR<sup>(10-12)</sup>; por otro, en la IC las relaciones con la disfunción de la médula ósea y la anemia completan un círculo vicioso que deteriora de forma progresiva la función cardíaca y renal<sup>(13,14)</sup>. Este tipo de relaciones entre IC e IR se aplican en particular a la IC con función sistólica deprimida<sup>(1,3,7,15)</sup>. La presencia de IR en pacientes con IC y función sistólica normal es un área menos estudiada cuya patogenia podría estar relacionada con el envejecimiento, elevada prevalencia de hipertensión arterial (HTA) y diabetes de larga evolución, que potencian el desarrollo de IR<sup>(9,16-18)</sup>.

En la **Figura 2** se esquematizan las posibles relaciones entre IR e IC con algunos de los mecanismos patogénicos que las mantienen.

Estos hechos podrían condicionar la elevada prevalencia de IR en la disfunción e IC, y su presencia identificaría a un grupo de pacientes con mayor morbilidad y



**Figura 1.** Desarrollo paralelo de las enfermedades renales y cardiovasculares. ET: enfermedad terminal; HTA: hipertensión arterial; HVI: hipertrofia ventricular izquierda.

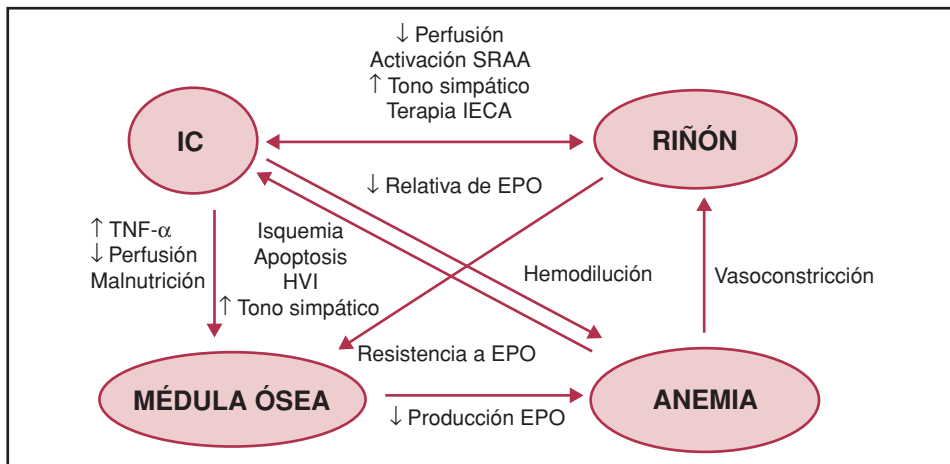
mortalidad cardiovascular, en los que debería llevarse a cabo un riguroso proceso diagnóstico y, salvo contraindicaciones formales, aplicar las estrategias terapéuticas que han demostrado prolongar la vida y reducir las complicaciones, en particular hospitalizaciones.

## PREVALENCIA DE INSUFICIENCIA RENAL EN LA INSUFICIENCIA CARDÍACA

Para analizar la prevalencia de IR en pacientes con IC deben tenerse en cuenta diversos factores: 1. parámetro de función renal considerado (de forma habitual, creatinina plasmática o tasa estimada de filtrado glomerular) y valor de corte para la definición de IR; 2. grupo de pacientes analizado (disfunción y/o IC; IC con función sistólica deprimida o normal); y 3. evolución de la IR en función de intervenciones terapéuticas que han demostrado mejorar la función renal o retrasar la evolución de la IR, y que a su vez han probado un favorable impacto clínico y pronóstico en la IC.

Las series que emplean la creatinina sérica (Cr) para estimar la prevalencia de IR en la IC suelen utilizar 1,4 o 1,5 mg/dL como valor de corte para establecer el diagnóstico de IR. Reportan unas prevalencias entre el 20 % y el 35 %, aunque, como se ha comentado en un capítulo previo, mediante este método se infraestiman muchos de los casos de IR ligera<sup>(20,21)</sup>. Nosotros observamos que un 21 % de los pacientes con IC muestran IR (Cr superior a 1,5 mg/dL) con prevalencias similares en el grupo de pacientes con función sistólica deprimida o conservada. En el grupo con función deprimida los pacientes con IR eran de mayor edad, mostraban una elevada frecuencia de casos de cardiopatía isquémica como causa de su IC, situación clínica de su enfermedad más evolucionada, nivel de hemoglobina menor (aunque la diferencia no alcanzaba significación estadística) y menor empleo de fármacos que bloquean el SRAA (en particular, los IECA). En el grupo con función sistólica normal, el subgrupo de pacientes con IR mostraba también mayor edad (aunque, en este caso, la diferencia no alcanzaba significación estadística), mayor prevalencia de varones, HTA y diabetes. El grupo con IR



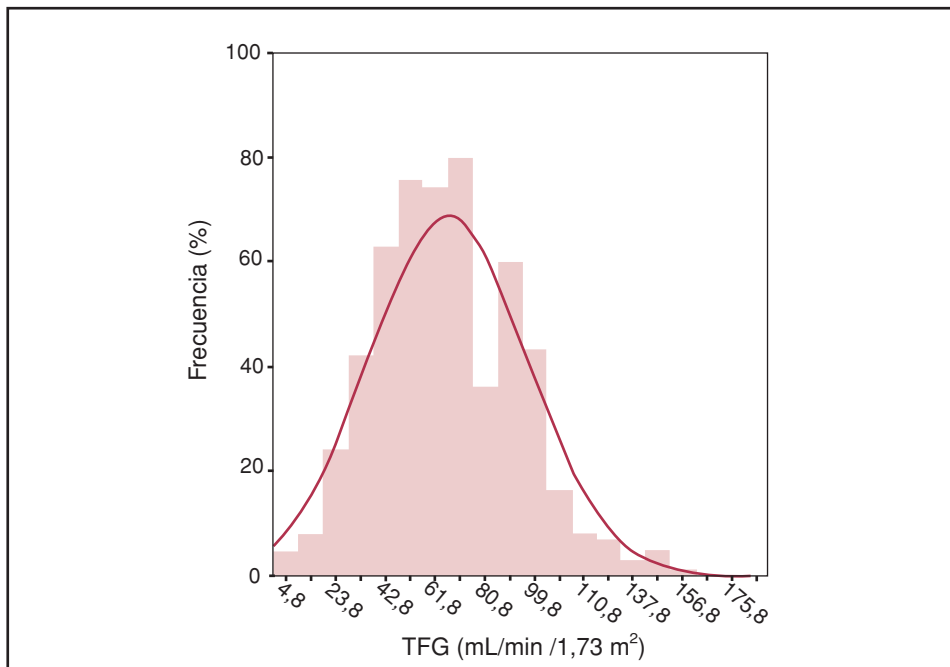


**Figura 2.** Interacción entre insuficiencia cardíaca, función renal, médula ósea y anemia. EPO: eritropoyetina; IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina; HVI: hipertrofia del ventrículo izquierdo; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona; TNF: factor de necrosis tumoral. Fuente: Felker GM, et al.<sup>(19)</sup>.

mostraba mayor prevalencia de anemia, niveles más elevados de glucemia y menores de colesterol; el empleo de IECA era menor, mientras que era mayor el de vasodilatadores y diuréticos<sup>(22)</sup>.

Mediante la estimación de la tasa de filtrado glomerular (TFG), medida en mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, se observan prevalencias de IR más elevadas, oscilando en la mayoría de las series entre el 30 % y el 50 % de los casos<sup>(23)</sup> (proporción de pacientes con FG por debajo de 60, que corresponde al grupo 3 de la clasificación de IR de la National Kidney Foundation<sup>(4)</sup>). En grupos de pacientes incluidos en ensayos clínicos suele observarse una prevalencia de IR menor que en las series no seleccionadas de la práctica clínica habitual. En los estudios SAVE<sup>(24)</sup> y VALIANT<sup>(6)</sup> (que incluyen pacientes con disfunción ventricular e IC posinfarto) se observa una prevalencia de IR ligeramente superior al 30 %; datos similares han sido publicados recientemente a partir de la base de pacientes incluida en el estudio CHARM<sup>(9)</sup>. Para el correcto análisis de estos datos debe tenerse en cuenta que para participar en este estudio se requería que los pacientes presentasen una Cr menor de 3,0 mg/dL, hecho que sin duda condiciona una infraestimación de los casos de IR en el conjunto de pacientes con IC. En dicho estudio se observó que el 42,6 % de los pacientes incluidos en la rama CHARM-alternativo (IC sistólica, intolerantes a IECA, aleatorizados a ARA II o placebo) mostraban una TFG inferior a 60, que estaba presente en el 33,0 % de los pacientes del CHARM-añadido (IC sistólica aleatorizados a IECA más placebo o la combinación de IECA más ARA II) y en el 34,7 % de los del CHARM-preservado (pacientes con IC y fracción de eyección ventricular izquierda superior al 40 %, aleatorizados a ARA II o placebo).

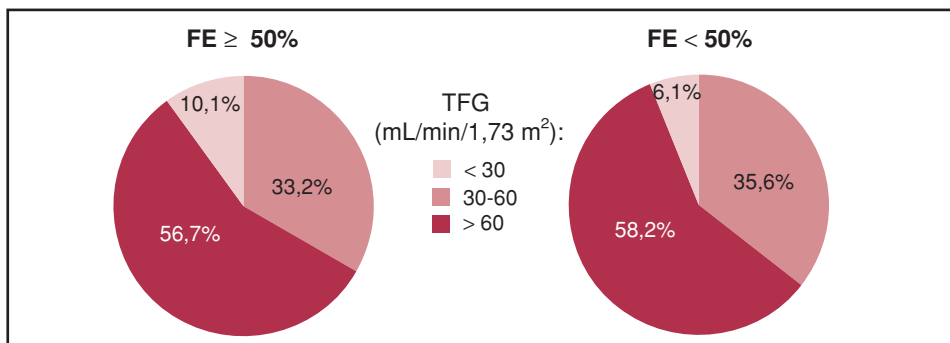
En nuestra serie, que incluye 552 pacientes hospitalizados por IC descompensada en un servicio de cardiología de un hospital universitario, entre los años 2000 y 2002, también observamos (**Figuras 3 y 4**) una elevada prevalencia de IR; más del 45 % de los pacientes presentaban un FG < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, sin diferencias significativas entre los pacientes con función sistólica preservada (33,2 % con TFG entre 30-60 y



**Figura 3.** Prevalencia de insuficiencia renal en una serie de 552 pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca<sup>(22)</sup>.

10,1 % < 30) o deprimida (35,6 % con TFG entre 30-60 y 6,1 % < 30). La reducción de la TFG se acompañaba de mayor edad, elevada prevalencia de factores de riesgo (HTA y diabetes) y proporción incrementada de pacientes con cardiopatía isquémica como determinante de su IC. No sólo los niveles de Cr plasmática eran más elevados en los pacientes con TFG reducida: también existía mayor prevalencia de anemia (79,5 % en el grupo de pacientes con TFG < 30) y mayor velocidad de sedimentación globular, posible reflejo de un estado proinflamatorio sistémico.

Al igual que lo observado en otros registros, existían diferencias en el empleo de determinadas modalidades terapéuticas con demostrado beneficio pronóstico en fun-



**Figura 4.** Prevalencia de insuficiencia renal en la insuficiencia cardíaca. Distribución de pacientes con función sistólica preservada y deprimida<sup>(22)</sup>.

ción del grado de IR. El empleo de IECA era significativamente menor en los pacientes con mayor deterioro de su función renal (36,1 % en el grupo con TFG < 30 y 70,3 en los pacientes con TFG > 60); por el contrario, se utilizaron más diuréticos y calcio-antagonistas en los pacientes con mayor grado de IR; el mayor uso de diuréticos estaba relacionado con mayor grado de congestión de los grupos de pacientes con mayor reducción del filtrado glomerular<sup>(22)</sup>.

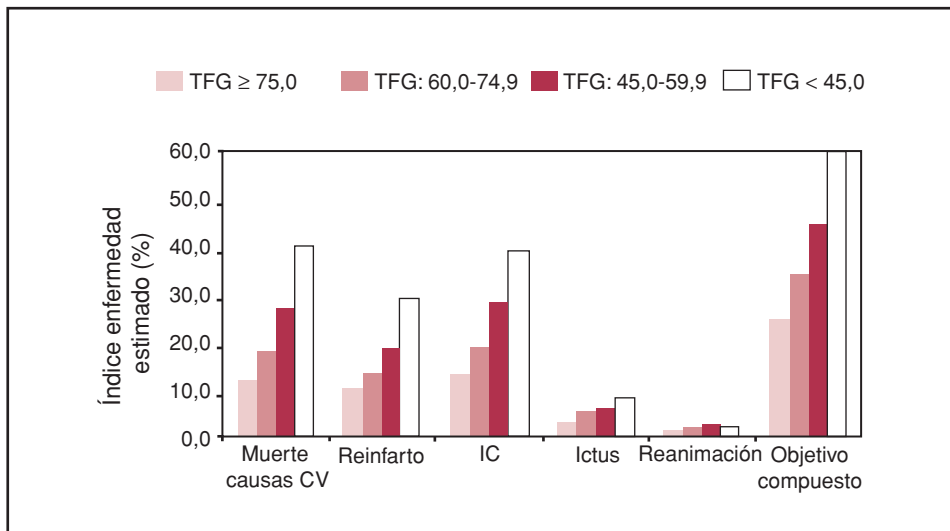
## IMPLICACIONES PRONÓSTICAS DE LA INSUFICIENCIA RENAL EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDÍACA

La presencia de IR en pacientes con IC identifica a un grupo con mayor riesgo de complicaciones CV (relacionadas o no con la IC) –en particular, empeoramiento de la IC (que obliga a hospitalizaciones repetidas)–, y renales, así como menor supervivencia<sup>(25-27)</sup>. Además, mediante la simple estimación de la TFG seleccionamos a un grupo de pacientes para los que probablemente deberíamos adoptar una actitud más intervencionista, tanto en la estratificación de su riesgo (en particular, identificación de la presencia de isquemia residual) como terapéutica. En concreto, pensamos que en todos los pacientes con deterioro de su función renal es preciso conocer su anatomía coronaria y llevar a cabo una estrategia de revascularización (percutánea o quirúrgica, según las características), aun en los casos en los que se dé un bajo índice de sospecha clínica de cardiopatía isquémica.

Como ya comentábamos anteriormente, existen diversas posibles razones fisiopatológicas que justificarían la relación entre función renal y pronóstico en pacientes con IC<sup>(10-14)</sup>. La función renal podría constituir un reflejo directo del trastorno hemodinámico presente en la IC, que además es proporcional a la gravedad de la enfermedad cardíaca; sin embargo, en un análisis reciente de los resultados del estudio CHARM no se apreció una interacción significativa sobre la supervivencia entre la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) y la TFG, lo que indica que la TFG y la función cardíaca se asociaron de forma independiente con la posibilidad de sufrir uno de los procesos del objetivo primario del estudio (mortalidad y hospitalización por IC)<sup>(9)</sup>.

Por otro lado, la disfunción renal podría ser un marcador de enfermedad vascular sistémica y reflejar la gravedad de la aterosclerosis tanto en el riñón como en el corazón<sup>(26,27)</sup>. La relación firme e independiente de la función renal con el pronóstico, tras ajuste para diversas variables, indica que la función renal es un importante predictor del pronóstico de pacientes con IC, en parte debido a que constituye un indicador de enfermedad vascular aterosclerótica o hipertensiva. Además, podría sugerir que la mejora de la función renal en pacientes con IC e IR podría ser un indicador de mejoría pronóstica en este grupo de pacientes. Y, desde un punto de vista clínico, la monitorización de la evolución de la función renal podría constituir un buen elemento en el seguimiento de los mismos.

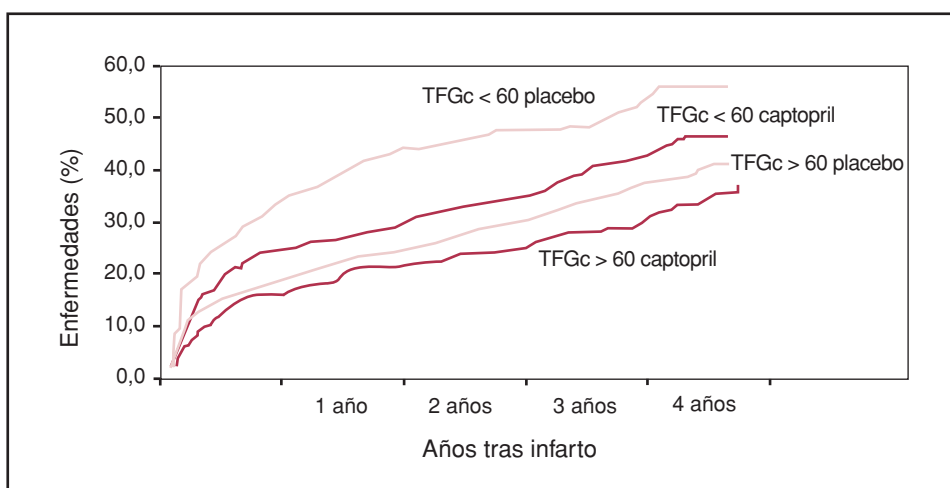
En los más de 14.000 pacientes con IC posinfarto de miocardio incluidos en el estudio VALIANT, se observó una relación directa entre la TFG y la incidencia de complicaciones CV durante el seguimiento. En la **Figura 5** se muestra como tanto la muerte de causa CV, como el reinfarto, el desarrollo de IC clínica y el ictus fueron significativamente más frecuentes en los grupos de pacientes con peor función



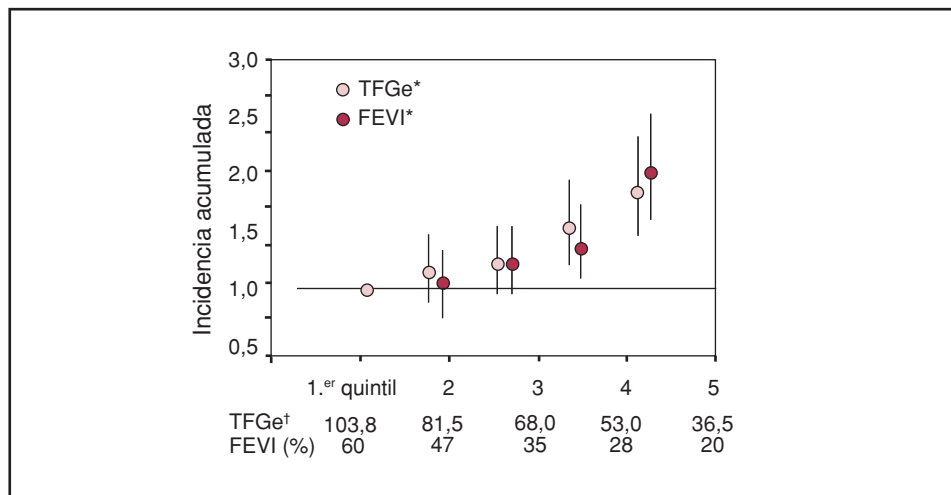
**Figura 5.** Mortalidad y morbilidad cardiovascular según la tasa de filtrado glomerular (TFG), en mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, de pacientes posinfarto agudo de miocardio (Estudio VALIANT)<sup>(6)</sup>.

renal<sup>(6)</sup>. Resultados similares se observaron en el estudio SAVE (**Figura 6**), que incluyó pacientes con disfunción ventricular (FEVI < 40%) posinfarto de miocardio. El grupo de pacientes con una TFG < 60 mostraba riesgo de complicaciones CV significativamente mayor, observándose dicho comportamiento tanto en los aleatorizados a captopril como a placebo<sup>(24)</sup>.

Además de la asociación entre la IR y el riesgo CV en pacientes con IC, la disfunción renal se ha identificado como un importante determinante de inestabilización de pacientes con IC con función sistólica normal. En un análisis reciente realizado en un



**Figura 6.** Complicaciones cardiovasculares según la tasa calculada de filtrado glomerular (TFGc) en pacientes posinfarto agudo de miocardio (Estudio SAVE)<sup>(24)</sup>.



**Figura 7.** La función renal como predictor pronóstico en pacientes con insuficiencia cardíaca. TFGe: tasa estimada de filtrado glomerular; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo. \*Intervalo de confianza al 95%; † mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (9).

grupo de mujeres, se constató que un deterioro progresivo de la función renal incrementaba de forma proporcional el riesgo de hospitalización por IC descompensada, siendo la disminución de la función renal el determinante decisivo para predecir la necesidad de hospitalizaciones durante el seguimiento<sup>(15)</sup>.

Diversos estudios han confirmado la relación directa entre disfunción renal (estimada como reducción de la TFG) y mortalidad en pacientes con IC. De la base de datos del estudio CHARM, se deduce una relación entre diferentes niveles de TFG y la combinación de mortalidad de origen CV, así como necesidad de hospitalización por empeoramiento de la IC, tanto en el grupo de pacientes con IC con función sistólica deprimida (FEVI < 40 %) como preservada (FEVI > 40 %), aunque la relación era más estrecha en los pacientes con función deprimida. En el conjunto de pacientes incluidos en este estudio, se observó una relación lineal entre la mortalidad CV y la hospitalización por IC y quintiles de TFG, con un progresivo incremento de la mortalidad desde el grupo con TFG > 90 hasta el grupo con un filtrado estimado < 45. Dichos quintiles de TFG mostraban relación con el pronóstico de la misma magnitud que quintiles de FEVI (**Figura 7**), aunque, como ya hemos comentado, la relación entre ambas variables y el pronóstico era independiente<sup>(9)</sup>.

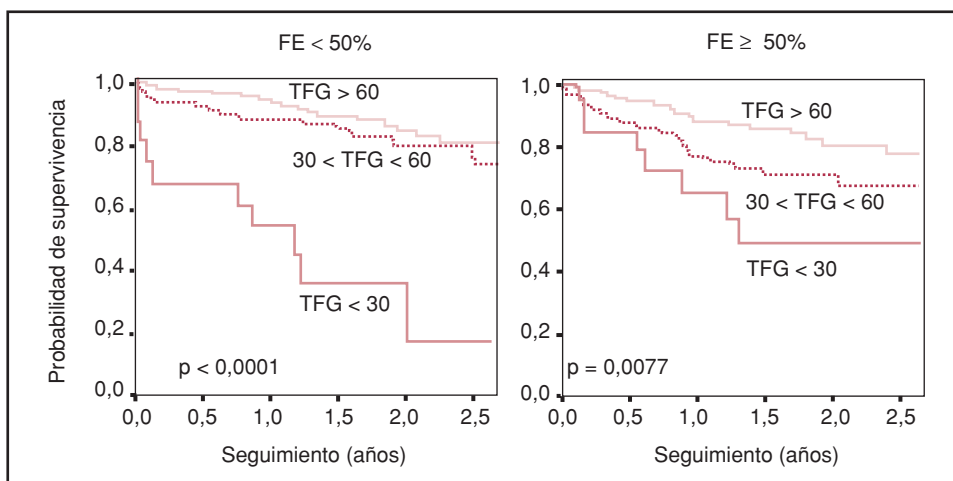
Nosotros hemos observado un comportamiento similar entre TFG y mortalidad, en un grupo de pacientes hospitalizados por IC. Del conjunto de factores identificados que muestran una asociación independiente con la mortalidad en el grupo estudiado, fue la presencia de IR el más prevalente y el que se asoció con el mayor riesgo atribuible de mortalidad. Como ya hemos mencionado, la IR fue muy prevalente en nuestra serie de pacientes y afectaba a casi la mitad de los casos con IC y función sistólica deprimida o conservada. Aunque el fallo renal grave (TFG < 30) afectaba a una proporción relativamente pequeña de enfermos (el 10 % en el grupo con función preservada y el 6 % en el de función deprimida), es el que ha mostrado mayor impacto negativo sobre la supervivencia, en particular en el grupo de pacientes con disfunción sistólica. Así, mien-

tras que en el grupo con función preservada la media de supervivencia se reducía de 2,75 años en los pacientes con TFG > 60 a 1,66 años en los pacientes con una TFG < 30; en el grupo con función deprimida, la supervivencia media se reducía de 2,83 años a 1,17 años en los pacientes con función renal normal y disfunción renal grave, respectivamente (**Figura 8**). El impacto de la IR grave sobre el pronóstico fue el más potente, e independiente de otros factores con influencia sobre la supervivencia, tanto en el grupo con función deprimida como preservada<sup>(22)</sup>.

## TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL

La presencia de disfunción renal puede dificultar la instauración de medidas terapéuticas que han demostrado un favorable impacto sobre el pronóstico de pacientes con IC, en particular los fármacos que bloquean el SRAA (IECA y ARA II) y betabloqueantes.

El bloqueo del SRAA podría empeorar la función renal de pacientes con IC y cierto grado de IR, aunque sabemos que este tipo de compuestos se asocia a nefroprotección, al menos en hipertensos, diabéticos y pacientes de alto riesgo CV; así, existen datos epidemiológicos que indican que el empleo de IECA o ARA II es menor en pacientes con IC e IR, probable reflejo de una peor tolerancia a dichos fármacos y menor esfuerzo terapéutico, en relación con una situación clínica más evolucionada que se acompaña de elevada labilidad hemodinámica<sup>(14,29)</sup>. Sin embargo, los resultados de estudios recientes indican que el beneficio del bloqueo del SRAA en pacientes con IC se concentra en el grupo con deterioro de su función renal, datos que están en línea con los resultados de estudios que demuestran la eficacia nefroprotectora de este tipo de compuestos en pacientes de alto riesgo CV, en particular diabéticos, y menor riesgo de sufrir IC durante el seguimiento en el grupo de pacientes diabéticos con nefropatía (micro o macroalbuminuria) tratados con ARA II (estudios IRMA II, IDNT y RENAAL)<sup>(30-34)</sup>.



**Figura 8.** Influencia pronóstica de la insuficiencia renal en la insuficiencia cardíaca. Distribución de pacientes con función sistólica preservada y deprimida<sup>(22)</sup>.

En un estudio referido anteriormente, que analiza la mortalidad de mujeres con IC, se observa que el tratamiento con IECA mejora, de forma eficaz, la reducción de la supervivencia de pacientes con deterioro de su función renal (**Tabla 1**); así, tomando como referencia la mortalidad de los pacientes con TFG > 60, en el grupo con filtrado entre 40-60 el riesgo relativo de muerte era de 0,9, mientras que en los pacientes con TFG < 40 era de 1,7, aunque, en ambos casos, los cambios no alcanzaban significación estadística. Por el contrario, en el grupo de pacientes no tratados con IECA, y respecto a la mortalidad del grupo de pacientes con TFG > 60, el riesgo relativo de los pacientes con filtrado entre 40-60 era de 2,1, y aumentaba a 3,1 en el grupo con filtrado glomerular estimado < 40; en ambos casos, el incremento de la mortalidad alcanzaba significación estadística<sup>(15)</sup>.

Nosotros observamos unos resultados similares, aunque en una población más reducida de pacientes con IC. Respecto a los pacientes con una TFG > 60, el riesgo relativo de muerte del grupo no tratado con IECA era de 2,43 en los pacientes con TFG < 30 ( $p = 0,019$ ); por el contrario, en los tratados con IECA, el incremento del riesgo relativo de muerte en los subgrupos con filtrado entre 30-60 (riesgo relativo: 1,33) y filtrado < 30 (riesgo relativo: 1,51) no alcanzaba significación estadística<sup>(22)</sup>.

Estos resultados destacan la importancia del bloqueo del SRAA en pacientes con IC y deterioro de la función renal, ya que en ellos parece concentrarse el beneficio pronóstico de este tipo de fármacos; por tanto, deberíamos incrementar el esfuerzo terapéutico para lograr incluir en la estrategia de manejo de pacientes con IC e IR algún compuesto que bloquee el SRAA (IECA o ARA II). Además, nosotros observamos un comportamiento similar en el grupo de pacientes con IC y función sistólica deprimida o normal.

Resultados similares se han descrito con betabloqueantes; así, en un subanálisis del estudio CIBIS II se observó que la eficacia del tratamiento con bisoprolol era mayor en el grupo de pacientes con reducción de la tasa de filtrado glomerular. Además, no se constataron diferencias en la tolerabilidad del bisoprolol en pacientes con TFG normal o reducida, lo que sugiere que el estado de la función renal no debería constituir un obstáculo para la instauración de este tipo de tratamiento<sup>(35)</sup>.

Datos recientes indican que el trasplante renal podría constituir una excelente alternativa terapéutica en pacientes con IC y enfermedad renal terminal. Wali *et al.* han descrito incremento de la FEVI, mejora de la capacidad funcional e incremento de la supervivencia en 103 pacientes con IC por deterioro de la función sistólica (FEVI

**Tabla 1. Insuficiencia renal como predictor independiente de mortalidad en mujeres con insuficiencia cardíaca. Estratificación según el uso de IECA<sup>(15)</sup>**

Aclareamiento de creatinina	Con IECA			Sin IECA		
	n	IR ajustado (IC 95%)	p	n	IR ajustado (IC 95%)	p
> 60 mL/min	183	1,0	–	114	1,0	–
40-60 mL/min	189	0,9 (0,6-1,6)	0,8	94	2,1 (1,3-3,2)	0,001
< 40 mL/min	88	1,7 (0,9-3,0)	0,1	34	3,1 (1,8-5,0)	<0,001

< 40 %) e IR terminal sometidos a trasplante renal<sup>(36)</sup>. Por tanto, estos resultados indican que la presencia de IC no debería constituir una contraindicación para el trasplante renal en pacientes con IR terminal.

## CONCLUSIÓN

1. Los pacientes con IC, tanto con función sistólica deprimida como preservada, muestran elevada prevalencia de IR (definida como una tasa de filtrado glomerular menor de 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>).
2. La presencia de disfunción renal identifica a un grupo de pacientes con peor perfil de riesgo y datos clínicos de IC evolucionada; además de edad más avanzada, muestran una elevada prevalencia de factores de riesgo CV, en particular HTA y diabetes.
3. La presencia de IR se asocia a peor pronóstico, tanto incremento de la mortalidad, como mayor riesgo de complicaciones CV (infarto de miocardio e ictus). Este comportamiento se observa igualmente en los grupos de pacientes con función deprimida y preservada.
4. Los pacientes con IC e IR se benefician de forma especial del tratamiento con fármacos que bloquean el SRAA.
5. El trasplante renal debe contemplarse en pacientes con IC e IR terminal, ya que, además de mejoría clínica, se acompaña de reducción de la mortalidad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Dries DL, Exner DV, Donmanski MJ, Greenberg B, Stevenson LW. The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 681-9.
2. Hillege HL, Girbes AR, de Kam PJ, Boomsma F, de Zeeuw D, Charlesworth A, Hampton JR, van Veldhuisen DJ. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000; 102: 203-10.
3. Mahon NG, Blackstone EH, Francis GS, Starling RC III, Young JB, Lauer MS. The prognostic value of estimated creatinine clearance alongside functional capacity in ambulatory patients with chronic congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1106-13.
4. Levey AS, Coresh J, Balk F, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al. National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: evaluation, classification and stratification. *Ann Intern Med* 2003; 139: 137-47.
5. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, McCullough PA, Kasiske BL, Kelepouris E, Klag MJ, Parfrey P, Pfeffer M, Raij L, Spinosa DJ, Wilson PW; 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.
6. Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ, Solomon SD, Kober L, Rouleau JL, et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004; 351: 1285-95.



7. McAlister FA, Ezekowitz J, Tonelli M, Armstrong PW. Renal insufficiency and heart failure: prognostic and therapeutic implications from a prospective cohort study. *Circulation* 2004; 109: 1004-9.
8. Bongartz LG, Cramer MJ, Doevendans PA, Joles JA, Braam B. The severe cardiorenal syndrome: "Guyton revisited". *Eur Heart J* 2005; 26: 11-7.
9. Hillege HL, Nitsch D, Pfeffer MS, Swedberg K, McMurray JJ, Yusuf S, et al. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation* 2006; 113: 671-8.
10. Friedrich EB, Muders F, Luchner A, Dietl O, Riegger GA, Elsner D. Contribution of the endothelin system to the renal hypoperfusion associated with experimental congestive heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 34: 612-7.
11. Maxwell AP, Ong HY, Nicholls DP. Influence of progressive renal dysfunction in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2002; 4: 125-30.
12. Marcy TR, Ripley TL. Aldosterone antagonists in the treatment of heart failure. *Am J Health Syst Pharm* 2006; 63: 49-58.
13. Al Ahmad A, Rand WM, Manjunath G, Konstam MA, Salem DN, Levey AS, et al. Reduced kidney function and anemia as risk factors for mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 955-62.
14. Anavekar NS, Pfeffer MA. Cardiovascular risk in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2004; 66: S11-5.
15. Bibbins-Domingo K, Lin F, Vittinghoff E, Barrett-Connor E, Grady D, Shlipak MG. Renal insufficiency as an independent predictor of mortality among women with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1593-600.
16. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of heart failure epidemic. *JAMA* 2003; 289: 194-202.
17. Masoudi FA, Havranek EP, Smith G, Fish RH, Steiner JF, Ordin DL, et al. Gender, age, and heart failure with preserved left ventricular systolic function. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 217-23.
18. Jones RC, Francis GS, Lauer MS. Predictors of mortality in patients with heart failure and preserved systolic function in the Digitalis Investigation Group trial. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1025-9.
19. Felker GM, Adams KF Jr, Gattis WA, O'Connor CM. Anemia as a risk factor and therapeutic target in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 959-66.
20. Duncan L, Heathcote J, Djurdjev O, Levin A. Screening for renal disease using serum creatinine: who are we missing? *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1042-6.
21. Fernández-Fresnedo G, de Francisco AL, Rodrigo E, Pinera C, Herráez I, Ruiz JC, et al. Insuficiencia renal "oculta" por valoración de la función renal mediante la creatinina sérica. *Nefrología* 2002; 22: 95-7.
22. Grigorian Shamagian L, Varela Román A, Pedreira Pérez M, Gómez Otero I, Virgós Lamela A, González-Juanatey JR. La insuficiencia renal es un predictor independiente de la mortalidad en pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca y se asocia con un peor perfil de riesgo cardiovascular. *Rev Esp Cardiol* 2006; 59: 99-108.
23. Ezekowitz J, McAlister FA, Humphries KH, Norris CM, Tonelli M, Ghali WA, et al. The association among renal insufficiency, pharmacotherapy, and outcomes in 6,472 patients with heart failure and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1587-92.

24. Tokmakova MP, Skali H, Kenchaiah S, Braunwald E, Roleau JL, Packer M, et al. Chronic Kidney disease, cardiovascular risk, and response to angiotensin-converting enzyme inhibition after myocardial infarction. The survival and ventricular enlargement (SAVE) study. *Circulation* 2004; 110: 3667-73.
25. Harnett JD, Foley RN, Kent GM, Barre PE, Murray D, Parfrey PS. Congestive heart failure in dialysis patients: prevalence, incidence, prognosis and risk factors. *Kidney Int* 1995; 47: 884-90.
26. 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.
27. Garg AX, Clark WF, Haynes RB, House AA. Moderate renal insufficiency and the risk of cardiovascular mortality: results from de NHANES I. *Kidney Int* 2002; 61: 1486-94.
28. Culeton BF, Larson MG, Wilson PW, Evans JC, Parfrey PS, Levy D. Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int* 1999; 56: 2214-9.
29. McCulloch PA. Cardiorenal risk: an important clinical intersection. *Rev Cardiovasc Med* 2002; 3: 71-6.
30. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 870-8.
31. Andersen S, Brochner-Mortensen J, Parving HH. Kidney function during and after withdrawal of long-term irbesartan treatment in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Diabetes Care* 2003; 26: 3296-302.
32. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851-60.
33. Bakris GL, Weir MR, Shanifar S, Zhang Z, Douglas J, van Dijk DJ, et al. Effects of blood pressure level on progression of diabetic nephropathy: results from the RENAAL study. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1555-65.
34. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parkin HH, Keane WF, Zhang Z, Shahinfar S, et al. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: lessons for RENAAL. *Kidney Int* 2004; 65: 2309-20.
35. Erdmann E, Lechat P, Verkenne P, Wiemann H. Results from post-hoc analyses of the CIBIS II trial: effect of bisoprolol in high-risk patient groups with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001; 3: 469-79.
36. Wali RK, Wang GS, Gottlieb SS, Bellumkonda L, Hansalia R, Ramos E, et al. Effect of kidney transplantation on left ventricular systolic dysfunction and congestive heart failure in patients with end-stage renal disease. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1061-3.

## ¿Es la nefroprotección sinónimo de protección cardiovascular?

C. Roldán Suárez, J. Pablo Tomás, J. Segura de la Morena,  
J.A. García Donaire, L.M. Ruilope Urioste

Unidad de Hipertensión Arterial.  
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular (ECV) constituye el mayor problema de salud en cifras absolutas de morbilidad y mortalidad en los países occidentales, principalmente por encima de los 60 años.

Actualmente, además del concepto del riesgo cardiovascular unido a la elevación de la presión arterial, se conoce la interacción de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) a lo largo del tiempo para facilitar el desarrollo de ECV. La ECV en sus diferentes manifestaciones es la resultante final de estas complejas interacciones. La guía de la Sociedad Europea de Hipertensión y de la Sociedad Europea de Cardiología (ESH-ESC) define claramente cómo realizar la estratificación de riesgo de los pacientes de acuerdo con estos niveles de afectación cardiovascular (**Tabla 1**)<sup>(1)</sup>.

Tanto la ECV como la renal requieren para su aparición y desarrollo la presencia de FRCV (hipertensión arterial, hipercolesterolemia, obesidad-sobrepeso, sedentarismo, tabaco, etc.). En esa fase inicial el sujeto es detectado en el ámbito de atención primaria, y es en ese momento cuando una intervención adecuada puede frenar la progresión de la afectación cardiovascular y renal. En una segunda fase aparece la lesión de órgano diana (LOD) (hipertrofia ventricular izquierda, microalbuminuria, elevación ligera de la creatinina plasmática y engrosamiento carotídeo), detectados tanto en el ámbito de atención primaria como en la especializada. La detección de dicha LOD supone una estratificación del riesgo del paciente en los rangos más elevados y, en consecuencia, unos objetivos terapéuticos de control más agresivos. En esta fase, esta intervención agresiva puede frenar la progresión de la lesión o, en algunos casos revertirla, con la consiguiente mejora en el pronóstico cardiovascular. Finalmente, la aparición de enfermedad clínica asociada (ECA) (enfermedad coronaria, enfermedad

cerebrovascular, insuficiencia renal y arteriopatía periférica) supone la fase final de la afectación vascular, en la que el riesgo es muy elevado, y las posibilidades de revertir la afectación, muy escasas.

De acuerdo con esto, es posible construir un continuo o historia natural de la ECV, desde su inicio con la presencia de los FRCV que representarían el estadio 1 o inicial. En una segunda fase parecen las LOD asintomáticas. La ECV subclínica en la frontera de esta segunda etapa y, finalmente, la aparición de enfermedad clínica asociada o enfermedad sintomática, que supone la fase final de la afectación cardio-vasculo-renal (**Figura 1**).

El objetivo de la presente revisión es evaluar si al realizar tratamiento de prevención del daño renal también es posible una protección cardiovascular global.

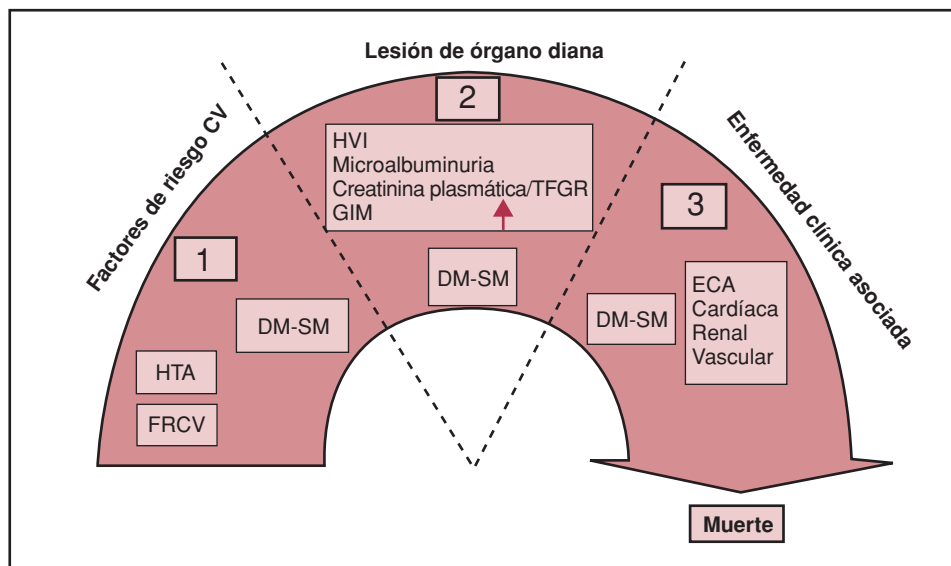
## LA PREVENCIÓN DEL DAÑO RENAL, COMO ENFOQUE EN LA PREVENCIÓN CARDIOVASCULAR GLOBAL, DURANTE LA ETAPA INICIAL DE LA ECV

La evaluación cualitativa sigue el enfoque de estratificación mediante la tabla propuesta por las guías de las SEC-SEH 2003 (**Tabla 1**), se basa en los niveles de PA y en la presencia de FRCV, LOD y ECA. Se fundamenta en que los pacientes con ECA o ECV sintomática tienen un alto riesgo de sufrir más eventos vasculares. Paralelamente, aquellos con LOD o el equivalente a lesión CV subclínica presentan también un riesgo incrementado. Sin embargo, en los sujetos libres de ECV clínica o subclínica y aparentemente sanos las intervenciones preventivas deben guiarse por el grado de riesgo

**Tabla 1. Evaluación cualitativa del riesgo CV según la ‘Guía Europea de Prevención Cardiovascular’ (European Heart Journal 2003; 24: 1601-10)**

Otros FR e historia de ECV	Presión arterial (mmHg)				
	Normal	Normal-alta	Grado 1	Grado 2	Grado 3
	PAS: 120-129 PAD: 80-84	PAS: 130-139 PAD: 85-89	PAS: 140-159 PAD: 90-99	PAS: 160-179 PAD: 100-109	PAS $\geq$ 180 PAD $\geq$ 110
–	Riesgo normal	Riesgo normal	Riesgo añadido bajo	Riesgo añadido moderado	Riesgo añadido elevado
1-2 FRCV	Riesgo añadido bajo	Riesgo añadido bajo	Riesgo añadido moderado	Riesgo añadido moderado	Riesgo añadido muy elevado
3 o más FRCV, o LOD, o diabetes	Riesgo añadido moderado	Riesgo añadido elevado	Riesgo añadido elevado	Riesgo añadido elevado	Riesgo añadido muy elevado
Condiciones clínicas asociadas	Riesgo añadido elevado	Riesgo añadido muy elevado	Riesgo añadido muy elevado	Riesgo añadido muy elevado	Riesgo añadido muy elevado

FRCV: factores de riesgo cardiovascular; LOD: lesión de órgano diana; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.



**Figura 1.** Esquema de la progresión de la afectación cardiorrenal y vascular.

cardiovascular evaluado a partir del número de FRCV, y aún mejor por su intensidad. Se debe identificar, por tanto, a los sujetos de mayor riesgo y plantearles cambios del estilo de vida más estrictos y, cuando esté indicado, tratamiento farmacológico.

Los cambios en el estilo de vida deben introducirse en todos los pacientes siempre que sea posible, incluso en quienes tienen PA normal y en quienes necesitan tratamiento farmacológico. El propósito es reducir la PA y controlar los FRCV. Existe un amplio consenso sobre la utilidad de dichas medidas para la reducción de la PA: la reducción de peso, la reducción del consumo de alcohol, la reducción de la ingesta de sal y el aumento de la actividad física son medidas que deben aplicarse de forma generalizada en todo paciente hipertenso<sup>(1)</sup>. Concretamente, la reducción de peso es la estrategia más eficaz para reducir los valores de PA, incluso en sujetos normotensos<sup>(2)</sup>. La reducción de peso, aunque sólo sea de 4-5 kg reduce la PA en un elevado porcentaje de sujetos hipertensos obesos<sup>(3)</sup>. En dichos pacientes, la reducción de peso aumenta el efecto antihipertensivo de distintos fármacos, y puede reducir significativamente los factores de riesgo cardiovascular asociados, como la dislipidemia y la diabetes<sup>(4)</sup>.

El inicio del tratamiento farmacológico de acuerdo con las directrices se basa en dos criterios:

- 1) nivel total del RCV (**Figura 1**)
- 2) nivel de PA sistólico y diastólico (**Tabla 2**)

En la mayoría de los pacientes hipertensos, si no en todos, debe iniciarse el tratamiento lentamente hasta conseguir los valores buscados para la PA de forma progresiva durante varias semanas. Para llegar al control de la PA es probable que un gran porcentaje de pacientes necesite de terapia con asociación de más de un fármaco. En ese mismo sentido, en el estudio HOT<sup>(5)</sup> se hace hincapié en la necesaria utilización de varios fármacos antihipertensivos para lograr los valores objetivo de PA. Es sabido que la capacidad de reducción de la PA de los fármacos antihipertensivos en monoterapia no supera los 15 mmHg por término medio. En hipertensos de grado 1, es probable

**Tabla 2. Inicio de tratamiento farmacológico de acuerdo con el nivel de RCV**

Otros FR e historia de enfermedad	Presión arterial (mmHg)				
	Normal PAS: 120-129, o PAD: 80-84	Normal-elevada PAS: 130-139, o PAD: 85-89	Grado 1 PAS: 140-159, o PAD: 90-99	Grado 2 PAS: 160-179, o PAD: 100-109	Grado 3 PAS > 180 PAD > 110
–	No tratamiento farmacológico	No tratamiento farmacológico	Cambios estilo de vida durante unos meses y después tratamiento según pref. paciente	Cambios estilo de vida durante unos meses y después tratamiento	Tratamiento farmacológico inmediato y cambios estilo de vida
1-2 FR	Cambios estilo de vida	Cambios estilo de vida	Cambios estilo de vida durante unos meses y después tratamiento	Cambios estilo de vida durante unos meses y después tratamiento	Tratamiento farmacológico inmediato y cambios estilo de vida
3 o más FR, o daño orgánico, o diabetes	Cambios estilo de vida	Tratamiento farmacológico y cambios estilo de vida	Tratamiento farmacológico y cambios estilo de vida	Tratamiento farmacológico y cambios estilo de vida	Tratamiento farmacológico y cambios estilo de vida
Condiciones clínicas asociadas	Tratamiento farmacológico y cambios estilo de vida	Tratamiento farmacológico inmediato y cambios estilo de vida	Tratamiento farmacológico inmediato y cambios estilo de vida	Tratamiento farmacológico inmediato y cambios estilo de vida	Tratamiento farmacológico inmediato y cambios estilo de vida

que la monoterapia tenga éxito con más frecuencia. Sin embargo, existe un hecho relevante: la agrupación de los FRCV en los pacientes hipertensos es extremadamente frecuente tanto en los estudios epidemiológicos como en la práctica clínica. Sólo el 20 % de los pacientes hipertensos no presentan FRCV asociados, mientras que el 80 % restante tiene uno o más<sup>(4)</sup>. La adición de un segundo fármaco antihipertensivo con acción sinérgica o la utilización de una combinación fija de dos antihipertensivos de efecto sinérgico o aditivo es capaz de controlar adecuadamente la mayoría de los casos<sup>(5,6)</sup>.

En el estudio *ASCOT*, los criterios de entrada consistían en la presencia de tres o más FRCV asociados en ausencia de infarto de miocardio (IM) previo y EAC, indicando que basalmente la mayor parte de los pacientes estaban en fase 1 y 2. En este estudio se demostró los efectos positivos de un calcioantagonista combinado con un

IECA para facilitar la regresión o prevención del desarrollo de LOD asintomática, previniendo así el desarrollo de LOD sintomática<sup>(7)</sup>.

Un nuevo concepto válido para pacientes hipertensos de alto riesgo, principalmente en la fase 1 del continuo, se ha desarrollado para los pacientes diabéticos de tipo 2 con PA elevada: la posibilidad de lograr la prevención primaria del desarrollo de microalbuminuria (MA). La reciente publicación del estudio *BENEDICT* muestra que el IECA es capaz de impedir el desarrollo de MA *de novo* en estos pacientes<sup>(8)</sup>. Además, datos recientes sugieren que los pacientes con riesgo elevado para el desarrollo de diabetes de tipo 2 pueden ser identificados en la práctica clínica, a fin de impedir o demorar el tránsito del estado de prediabetes a DM establecida<sup>(9)</sup>. Queda por dilucidar el valor real de esta prevención para impedir la progresión en el continuo CV y renal, pero el mantenimiento de la normoalbuminuria y de la normoglucemia en más pacientes puede ser prometedor.

### **ALBUMINURIA, CREATININA PLASMÁTICA Y TASA DE FILTRADO GLOMERULAR COMO MARCADORES PRECOCES DE DAÑO VASCULAR EN LA FASE DE LOD Y ECV SUBCLÍNICA**

En el séptimo informe del Joint National Committee (el *JNC-7*) se ha reconocido la microalbuminuria (MA) y una tasa de filtrado glomerular (TFG) estimada por debajo de 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> como sendos FRCV<sup>(10)</sup>. La guía de la ESH-ESC considera como LOD un ligero aumento de la creatinina plasmática (1,3-1,5 mg/dL en los hombres, 1,2-1,4 mg/dL en mujeres) y a la MA, los valores más altos de creatinina o la presencia de proteinuria como enfermedad clínica asociada (ECA)<sup>(1)</sup>.

Desde la publicación de las guías, las crecientes evidencias se han sumado en la confirmación de que mientras la función renal expone complicaciones menores, los FRCV comienzan a ascender de manera continua hasta desarrollar la enfermedad renal crónica terminal (ERCT)<sup>(11-14)</sup>. En la HTA esencial, la presencia de pequeñas cantidades de albúminuria es un factor de riesgo independiente para eventos cardiovasculares<sup>(15)</sup>, y también la creatinina plasmática actúa como marcador de riesgo<sup>(16,17)</sup>. En realidad, el poder predictor de la creatinina es independiente de la albuminuria y demostrable ya con valores de creatinina relativamente normales<sup>(17,18)</sup>.

La MA está asociada con una elevada incidencia de eventos cardiovasculares y muerte, así como con la mortalidad por todas las causas. Las evidencias iniciales fueron aportadas por las observaciones en pacientes de alto riesgo<sup>(19-21)</sup>. Los datos del estudio HOPE<sup>(22)</sup> confirman el valor predictivo de la MA, que demostró una capacidad predictiva similar a la de la EAC previa y fue igual para los pacientes con DM concomitante y sin ella. Algunos estudios<sup>(23,24)</sup> han descrito que la relación entre la albúmina urinaria y el RCV es un continuo que empieza por debajo del punto de corte de 30 mg/día (o 30 mg/g de creatinina) de albúmina, que normalmente permite la clasificación de un paciente como microalbuminúrico. Una EUA elevada, por debajo del límite de la detección de proteinuria, predice también un deterioro progresivo de la función renal, como ocurre en la DM de tipos 1 y 2<sup>(24-26)</sup>. En realidad, la presencia de MA predice el desarrollo de proteinuria clínica en no diabéticos así como en pacientes diabéticos, como se muestra en los datos del estudio HOPE<sup>(26)</sup>. Así, si se detecta MA puede esperarse un ascenso progresivo del RCV y renal<sup>(27)</sup>. La MA puede estar presente en pacientes hipertensos con una TFG preservada, incluyendo aque-

llos que registran hiperfiltración como un marcador temprano de disfunción renal. La EUA aumenta progresivamente de acuerdo con la gravedad de la HTA, del RCV y de la función renal.

Claramente, tanto la EUA como la TFG reducida se asocian a un RCV elevado. Sin embargo, no está bien establecido cuál es el porcentaje de pacientes que presentan ambas alteraciones.

Este equipo de investigación ha analizado la prevalencia de la MA y la proteinuria, de acuerdo con el índice de TFG, en una cohorte de 1.047 pacientes hipertensos esenciales atendidos en la Unidad de Hipertensión Arterial. Como puede verse en la **Tabla 3**, las prevalencias de la MA y de la proteinuria aumentaron significativamente con los valores de TFG estimada por debajo de 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. La MA y la proteinuria se asociaron significativamente con valores bajos de TFG estimada, la DM (42,4 %), el sexo masculino (36,4 %), la edad por encima de los 60 años (33,2 %) y la presencia de LOD o ECA (39,6 %). Estos informes contribuyen a explicar el aumento exponencial del RCV observado con el deterioro progresivo de la función renal<sup>(28)</sup>.

### LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN LOS SUBGRUPOS DE ALTO RIESGO

La presencia de ERC depende de la determinación de la creatinina plasmática, el aclaramiento de creatinina o la excreción urinaria de albúmina. Entre los pacientes de la referida unidad, el 7,6 % registra una función renal disminuida según los niveles de creatinina plasmática y que uno de cada cuatro pacientes presenta un aclaramiento de creatinina disminuido<sup>(28)</sup>.

La necesidad de estimar el nivel de TFG ha sido enfatizada en las guías de la National Kidney Foundation<sup>(29)</sup>, y está disponible una clasificación de las diferentes fases de la ERC dependiendo del nivel de la TFG estimada (**Tabla 3**). La presencia de una TFG estimada por debajo de 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> está asociada a un aumento significativo del riesgo cardiovascular en los estudios *Atherosclerotic Cardiovascular Outcomes in the Community (ARIC)*<sup>(30)</sup> y *HOORN*<sup>(31)</sup>, ambos realizados en población general y en la población hipertensa incluida en el estudio *HOT*<sup>(32)</sup>.

En los pacientes hipertensos esenciales con función renal normal (definida como una TFG estimada por encima de 90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), aquellos que desarrollaron

**Tabla 3. Estadios de la enfermedad renal crónica<sup>(30)</sup>**

Estadio	Descripción	TFG* (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )
1	Daño renal con TFG normal o incrementada	≥ 90
2	Daño renal con TFG ligeramente disminuida	60 a 89
3	Disminución moderada de la TFG	30 a 59
4	Severa disminución de la TFG	15 a 29
5	Insuficiencia renal	< 15 o diálisis

\*Estimado de las medidas de creatinina en suero y el cálculo del TFG estimado con la fórmula de MDRD abreviada para adultos con ERC.



ERC durante los 13 años de seguimiento presentaron una proporción de eventos cardiovasculares 2,5 veces mayor que aquellos con función renal conservada<sup>(33)</sup>. Cuarenta y uno de los 281 pacientes (17,4%) presentaron un evento cardiovascular: 17 pacientes (0,6%) de los que desarrollaron ERC y 32 (13,3%) de los pacientes con función renal conservada ( $p < 0,001$ ) (**Figura 2**). Después de un análisis multivariado ajustado, la edad, el desarrollo de ERC durante el seguimiento y el género masculino fueron predictores independientes de la aparición de eventos cardiovasculares<sup>(34)</sup>.

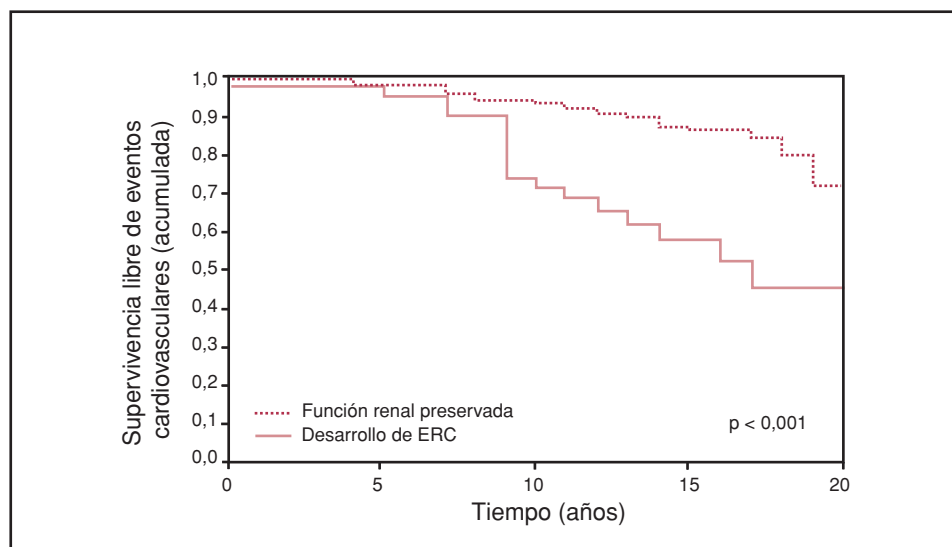
## TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO EN PACIENTES HIPERTENSOS DE ALTO RIESGO

Existe acuerdo general en considerar que los pacientes con un RCV alto añadido requieren que el tratamiento antihipertensivo reduzca la PA a un objetivo de control por debajo de 130/80 mmHg, en la mayor parte de los casos. Este objetivo de PA debe lograrse en los pacientes con ECA, con cualquier grado del daño renal, y también en los diabéticos<sup>(1)</sup>.

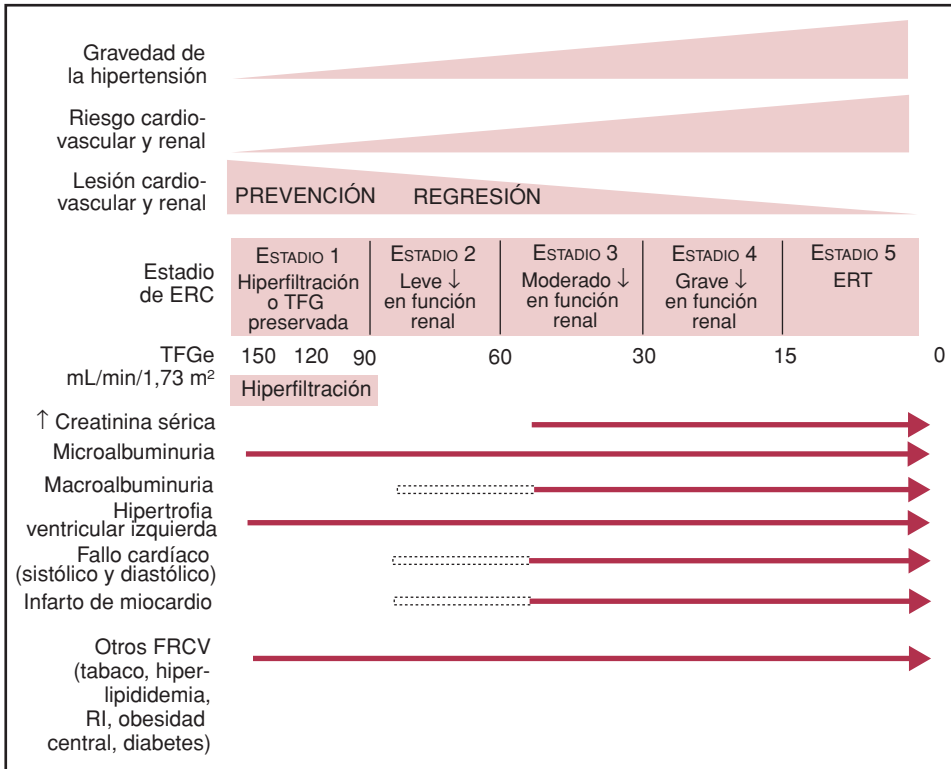
En pacientes que han alcanzado el estadio más avanzado de la afectación cardiovascular y renal incluidos en el estudio *VALUE*<sup>(35)</sup>, se muestra que los eventos y la muerte pueden ser manejados por pequeñas diferencias en la PA, motivadas por el sistema de inclusión y el protocolo utilizado para dictaminar el tratamiento en los pacientes (entre valsartán o amlodipino).

Las recientes evidencias sugieren que las estatinas deben ser incluidas en el tratamiento de un alto porcentaje de pacientes hipertensos con riesgo elevado, al menos en diabéticos en cualquiera de las tres fases y en todos aquellos pacientes en fase 3<sup>(36,37)</sup>.

Una vez conseguido el control de la PA, debe ser contemplada la terapia antiplaquetaria con aspirina, al menos en los pacientes en fase 3<sup>(38)</sup>. Estos tratamientos añadidos



**Figura 2.** Pronóstico cardiovascular entre los pacientes que desarrollan enfermedad renal crónica (ERC) y aquellos con función renal preservada.



**Figura 3.** Historia natural de la enfermedad cardiovascular y renal y la presencia de FRCV y LOD. RI: resistencia a la insulina<sup>(28)</sup>.

pueden contribuir positivamente al efecto de un determinado tratamiento antihipertensivo (sea monoterapia o una combinación).

### ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA ESTABLECIDA Y LA ECV DE DIFERENTE LOCALIZACIÓN

Los pacientes con ERC presentan los índices de mortalidad y de eventos cardiovasculares adversos más altos, aun después del ajuste para los FRCV convencionales<sup>(30)</sup>. Por otra parte, la ERC es común en los pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) y EAC; además, estos pacientes tienen aterosclerosis más avanzada<sup>(31,33)</sup>. A pesar de la conciencia establecida sobre el RCV alto y la evidencia de los mejores resultados si estos pacientes reciben un tratamiento adecuado, se carece de una apropiada modificación de los factores de riesgo e intervenciones en los pacientes con ERC<sup>(31,33)</sup>.

Desde la publicación de los resultados de los estudios *ELITE-II*<sup>(39)</sup> y *Val-HeFT*<sup>(40)</sup>, los ARA II constituyen la alternativa a los IECA en casos de intolerancia. Los resultados del estudio *CHARM* complementan esta recomendación. En dicho estudio, candesartán prolonga la vida y reduce las complicaciones<sup>(41)</sup>. Recomendaciones recientes ponen de manifiesto que los ARA II podrían constituir parte de la primera línea de tratamiento de la ICC.

## CONCLUSIÓN

A la luz de las numerosas evidencias existentes hasta el momento, podemos afirmar que tanto en prevención como en las etapas de tratamiento para la regresión del daño CV y renal y, finalmente, cuando la ECV es manifiesta, el enfoque de tratamiento de nefroprotección brinda a la vez cardioprotección, y viceversa. Es clara la evidencia a favor del uso preferente de bloqueantes del sistema renina-angiotensina-aldosterona. La excreción urinaria de albúmina nos puede servir como FRCV y marcador precoz de daño vascular global (como se muestra en la **Figura 3**); es decir, no sólo utilizarla como marcador de lesión renal, sino como marcador y predictor de daño cardiovascular sistémico. La prevención y regresión de la albuminuria constituye uno de los paradigmas futuros para la prevención cardiovascular tanto en población diabética como no diabética. Finalmente, es importante destacar la importancia de la estratificación de RCV, para el planteamiento de una intervención multifactorial que consiga no sólo los objetivos de control de la PA sino también el adecuado control de los FRCV concomitantes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension- European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-53.
2. Schneider R, Goltzman B, Turkot S, Kogan J, Oren S. Effect of weight loss on blood pressure, arterial compliance, and insulin resistance in normotensive obese subjects. *Am J Med Sci* 2005; 330: 157-60.
3. Guía Española de Hipertensión Arterial 2005. Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA). *Hipertensión* 2005; 22: 44-6.
4. Williams B, Poulter NR, Brown MJ, Davis M, McInnes GT, Potter JF, et al. Guidelines of management of hypertension: report of the fourth working party of the British Hypertension Society, 2004-BHS IV. *J Human Hypertens* 2004; 18: 139-85.
5. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998; 351: 1755-62.
6. Ruilope LM, Coca A. The role of combination therapy in the treatment of hypertension. *Blood pressure* 1998; 7 (Suppl 1): 22-6.
7. ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Study Blood Pressure Lowering Arm) Preliminary Main Results. American College of Cardiology, Orlando, Florida, March 6-9, 2005.
8. Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, Bruno S, Iliev IP, Brusegan V, et al. Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004; 351: 1941-51.
9. Segura J, Campo C, Ruilope LM, Rodicio JL. Do we need to target “prediabetic” hypertensive patients? *J Hypertens* 2005; 23: 2119-25.
10. Chobanian A, Bakris GL, Black HR, Cushman W, Green LA, Izzo JL, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 Report. *JAMA* 2003; 289: 2560-72.

11. Ruilope LM, van Veldhuisen DJ, Ritz E, Lüscher T. Renal function: the Cinderella of cardiovascular risk profile. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1782-7.
12. 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, an epidemiology and prevention. *Circulation* 2003; 108: 2154-69.
13. Mann JF, Gerstein HC, Dulau-Florea I, et al. Cardiovascular risk in patients with mild renal insufficiency. *Kidney Int Suppl* 2003; 82: S192-6.
14. Weiner DE, Tighiouart H, Amin MG, Stark PC, McLeod B, Griffith JL, et al. Chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality: a pooled analysis of community-based studies. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1307-15.
15. Rosa TT, Palatini P. Clinical value of microalbuminuria in hypertension. *J Hypertens* 2000; 18: 645-54.
16. Ruilope LM, Salvetti A, Jamerson K, Hansson L, Warnold I, Wedel H, et al. Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 218-25.
17. De Zeeuw PW, Thijs L, Birkenhager WH, Voyaki SM, Efstratopoulos AD, Fagard RH, et al. Prognostic significance of renal function in elderly patients with isolated systolic hypertension: results from the Syst-EUR trial. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2213-22.
18. Schillaci G, Reboldi G, Verdecchia P. High-normal serum creatinine concentration is a predictor of cardiovascular risk in essential hypertension. *Arch Intern Med* 2001; 161: 886-91.
19. Jager A, Kostense PJ, Ruhe HG, Heine RJ, Nijpels G, Dekker JM, et al. Microalbuminuria and peripheral arterial disease are independent predictors of cardiovascular and all-cause mortality, especially among hypertensive subjects: five year follow-up of the Hoorn study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 617-24.
20. Damsgaard EM, Froland A, Jorgensen OD, Mogensen CE. Microalbuminuria as predictor of increased mortality in elderly people. *BMJ* 1990; 300: 297-300.
21. Dinneen SF, Gerstein HC. The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus: a systematic overview of the literature. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1413-8.
22. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, et al.; HOPE Study Investigators. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and non-diabetic individuals. *JAMA* 2001; 286: 421-6.
23. Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, van Gilst WH, de Zeeuw D, van Veldhuisen DJ, et al.; Prevention of Renal and Vascular End Stage Disease (PREVEND) Study Group. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and non-cardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002; 106: 1777-82.
24. Ruilope LM, Campo C, Rodríguez-Artalejo F, Lahera V, García-Robles R, Rodicio JL. Blood pressure and renal function: therapeutic implications. *J Hypertens* 1996; 14: 1259-63.
25. Pinto-Sietsma SJ, Janssen WMT, Hillege HL, Navis G, De Zeeuw D, De Jong PE. Urinary albumin excretion is associated with renal function abnormalities in a nondiabetic population. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1882-88.
26. Mann JFE, Gerstein HC, Qi-Long Y, Lonn EM, Hoogwerf BJ, Rashkow A, et al. Development of renal disease in people at high cardiovascular risk: results of the HOPE randomized trial. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 641-7.

27. Segura J, Ruilope LM, Zanchetti A. On the importance of estimating renal function for cardiovascular risk assessment. *J Hypertens* 2004; 22: 1635-9.
28. Segura J, Campo C, Ruilope LM. Effect of proteinuria and glomerular filtration rate on cardiovascular risk in essential hypertension. *Kidney Int* 2004; 66: S45-9.
29. Segura J, Campo C, Ruilope LM. How relevant and frequent is the presence of mild renal insufficiency in essential hypertension? *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2002; 4: 332-6.
30. Anavekar NS, Pfeffer MA. Cardiovascular risk in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2004; 92: S11-5.
31. Ezekowitz J, McAlister FA, Humphries KH, Norris CM, Tonelli M, Ghali WA, et al.; APPROACH Investigators. The association among renal insufficiency, pharmacotherapy, and outcomes in 6,427 patients with heart failure and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1587-92.
32. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from CHD continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 1986; 256: 2823-8.
33. Anavekar NS, McMurray JJ, Velázquez EJ, Solomon SD, Kober L, Rouleau JL, et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004; 351: 1285-95.
34. Segura J, Campo C, Gil P, Roldán C, Vigil L, Rodicio JL, et al. Development of chronic kidney disease and cardiovascular prognosis in essential hypertensive patients. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1616-22.
35. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 2022-31.
36. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
37. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al.; ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149-58.
38. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998; 351: 1755-62.
39. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martínez FA, Dickstein K, Camm AJ, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial—the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000; 355(9215): 1582-7.
40. Maggioni AP, Anand I, Gottlieb SO, Latini R, Tognoni G, Cohn JN. Val-HeFT Investigators (Valsartan Heart Failure Trial). Effects of valsartan on morbidity and mortality in patients with heart failure not receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2002 40: 1414-21.
41. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, et al.; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003; 362 (9386): 759-66.

# Capítulo 8

---

## Disfunción renal y estrategia terapéutica en pacientes con cardiopatías

A. Martín Arnau, A. Cordero Fort, E. Alegría Ezquerro

Departamento de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Clínica Universitaria.  
Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Pamplona

### INTRODUCCIÓN

El deterioro progresivo de la función renal es un fenómeno asociado al envejecimiento pero también a la presencia de factores de riesgo cardiovascular. Algunos de los factores que llevan al desarrollo de insuficiencia renal (IR) lo hacen también con la aterosclerosis. Diabetes mellitus (DM) e hipertensión arterial (HTA) son los factores de riesgo cardiovascular más estrechamente relacionados con la IR. En el presente capítulo se analiza la influencia de la disfunción renal a la hora de decidir el tratamiento de las principales enfermedades cardíacas: cardiopatía hipertensiva, cardiopatía isquémica e insuficiencia cardíaca.

### HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y CARDIOPATÍA HIPERTENSIVA

La hipertensión arterial es factor de riesgo para el desarrollo de aterosclerosis e IR<sup>(1)</sup>; de ahí que los hipertensos con albuminuria, disfunción renal ligera o moderada o insuficiencia renal franca sean frecuentes y complejos. Debido al riesgo claramente elevado de complicaciones cardiovasculares que impone la presencia de IR y al efecto beneficioso documentado de la reducción de la presión arterial, las directrices de práctica clínica internacionales recomiendan un control tensional más cuidadoso en estos pacientes<sup>(2-4)</sup>.

Dicho control de la presión arterial es diferente del de los pacientes sin disfunción renal tanto cuantitativa como cualitativamente. Desde el punto de vista cuantitativo, porque las **cifras objetivo** de presión arterial son más estrictas<sup>(2-4)</sup>, como se ha presentado en capítulos anteriores: se indica reducir la presión arterial a 140/90 mmHg o menos en pacientes con HTA no complicada, y a 130/80 mmHg o menos en pacientes

con diabetes o nefropatía crónica. Y cualitativamente, porque se recomiendan determinados tipos de fármacos con preferencia sobre otros: si bien todos los antihipertensivos reducen la presión arterial, sus **efectos nefroprotectores** son diferentes entre las diversas clases e incluso entre los componentes de cada clase.

Concretamente, los **antagonistas del sistema renina-angiotensina** (ASRA), ya sean inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o bloqueantes de los receptores de angiotensina II (ARA II), han mostrado efecto clínico favorable en pacientes con HTA, DM y nefropatía<sup>(5)</sup>. De ahí que se consideren el tratamiento más adecuado para el paciente con IR e hipertensión arterial o cardiopatía hipertensiva. Estos fármacos producen frecuentemente ligeros aumentos de la creatinina, que suelen ser reversibles; son tolerables incrementos de hasta el 35 % respecto de la creatinina basal antes de la reducción o suspensión de estos fármacos o la disminución de la dosis de diuréticos.

Algunos **calcioantagonistas** también han mostrado efectos favorables en pacientes con HTA y nefropatía. El estudio ASCOT-BPLA<sup>(6)</sup> analizó un subgrupo de pacientes con IR en quienes el empeoramiento de la función renal era un objetivo secundario predefinido. Este estudio demostró que la estrategia basada en un calcioantagonista dihidropiridínico (amlodipino) frente a un betabloqueante (atenolol) aportó mayor reducción de complicaciones cardiovasculares y un 15 % menos de desarrollo de IR. En el subgrupo de pacientes que tenían disfunción renal, la estrategia basada en el calcioantagonista demostró mayor reducción de la incidencia de complicaciones cardiovasculares respecto a la estrategia con betabloqueantes. El esquema terapéutico de este estudio permitía la adición de un IECA en la rama de calcioantagonista y la de un diurético en la de betabloqueante. Al final de los cinco años de seguimiento, la mitad de los pacientes de cada rama precisaron la adición del segundo fármaco; por tanto, es difícil separar el efecto beneficioso e independiente de los calcioantagonistas del de los IECA.

Este efecto puede esclarecerse en los resultados del estudio ALLHAT<sup>(7)</sup>, que demostró que la IR previa y el deterioro funcional renal –valorado por el filtrado glomerular (FG)– asociado al tratamiento antihipertensivo eran factores de riesgo de complicaciones cardíacas y cerebrovasculares en pacientes con HTA. Además, la estrategia terapéutica basada en un diurético (clortalidona) tuvo la misma incidencia de deterioro funcional renal (reducción del FG) que las estrategias basadas en un calcioantagonista (amlodipino) o un IECA (lisinopril); estos hallazgos se reprodujeron igualmente en los grupos de pacientes afectados de diabetes mellitus o IR. Más recientemente, un reanálisis de los resultados de este estudio<sup>(8)</sup> ha demostrado que el tratamiento con **diuréticos** tiene efecto protector frente al desarrollo de insuficiencia cardíaca. El beneficio de los diuréticos frente a los calcioantagonistas fue constante a lo largo de todos los años del seguimiento.

Dentro de los calcioantagonistas hay notables diferencias en cuanto a su efecto sobre las arterias renales, lo que hace que algunos fármacos de este grupo sean más adecuados en pacientes con disfunción renal. Un dihidropiridínico de última generación, **manidipino**, actúa sobre los canales de calcio de tipo L y T (contrariamente al efecto casi exclusivo del resto de dihidropiridinas sobre los canales de tipo L); debido a ello, tiene efecto vasodilatador sobre la arteriola eferente renal, mejorando la hemodinámica intrarrenal, la proteinuria y otros parámetros funcionales<sup>(9)</sup>. Hay estudios

clínicos<sup>(10,11)</sup> en diferentes grupos de pacientes, incluyendo diabéticos con microalbuminuria e hipertensión no controlada a pesar de tratamiento óptimo con ASRA u otros calcioantagonistas, que indican que el manidipino sería un excelente fármaco antihipertensivo, combinado si es preciso con un IECA/ARA II, a la hora de normalizar la presión arterial y mejorar la excreción de albúmina en pacientes con diabetes o HTA y disfunción renal.

## CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

Las relaciones entre disfunción renal y cardiopatía isquémica son múltiples. Una de ellas es una capacidad diagnóstica peor de la elevación de la troponina en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST) e IR, problema sobre el que no entraremos en detalles<sup>(12)</sup>. Por otro lado, muchos de los factores de riesgo de la aterosclerosis y la IR son comunes<sup>(1)</sup> y, en especial, HTA y DM; de hecho, las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de mortalidad en los pacientes con insuficiencia renal crónica. Además, los pacientes con síndrome coronario agudo muestran cifras inferiores de FG respecto a los que no tienen ninguna complicación cardiovascular; cuanto menor es el aclaramiento de creatinina al ingreso, mayores son el riesgo de complicaciones durante el ingreso y la mortalidad a corto y largo plazo<sup>(13)</sup>. Finalmente, se calcula que hasta el 30-50 % de los pacientes que presentan un síndrome coronario agudo tienen algún grado de disfunción renal. En este contexto, la presencia de IR se asocia a menor supervivencia, mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas y cerebrovasculares, insuficiencia cardíaca y recidiva isquémica.

La asociación de IR y SCASEST duplica la mortalidad, que es tanto mayor cuanto menor el aclaramiento de creatinina. Tras un procedimiento de revascularización coronaria percutánea, la mortalidad de los pacientes que tienen IR avanzada (FG < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) es similar a la de los pacientes que han tenido un infarto de miocardio previamente. Este aumento de la mortalidad relacionado con la IR no se debe a mayores índices de reestenosis, sino que parece explicable por la mayor presencia de factores de riesgo cardiovascular, afectación más difusa y grave del árbol coronario, mayor evolución a insuficiencia cardíaca y choque cardiogénico, y mayor incidencia de hemorragias<sup>(14)</sup>.

Un aspecto clínico importante es la evolución de la función renal en el contexto de un infarto agudo de miocardio (IAMEST). Desde los primeros días se produce un deterioro rápido del FG que progresa hasta el tercer mes, pasado el cual tiende a ser menos marcado; además, cuanto menor es el FG en el momento del ingreso, mayor es el descenso total que se produce. Esta evolución puede prevenirse mediante ASRA, como demostró el estudio CATS<sup>(15)</sup>.

Una nueva estrategia **antiagregante** en los síndromes coronarios agudos y el intervencionismo coronario percutáneo son los inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa. Un subanálisis del registro GRACE<sup>(16)</sup> demuestra que en los pacientes con SCASEST e IR las **heparinas** de bajo peso molecular confieren menor riesgo de complicaciones hemorrágicas y mayor seguridad respecto a la heparina no fraccionada en caso de emplearlas conjuntamente con inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa. En el estudio TARGET<sup>(17)</sup>, que comparó dos inhibidores diferentes (tirofibán y abciximab) en el contexto del intervencionismo coronario, los pacientes con IR mostraron mayor



riesgo de presentar complicaciones hemorrágicas y reestenosis. Aunque tirofiban se elimina por vía renal, cosa que no ocurre con abciximab, no hubo diferencias ni interacción entre ambos fármacos y las complicaciones mencionadas.

Por último, la IR ha demostrado recientemente ser un factor de riesgo independiente y muy importante de la mortalidad y complicaciones posoperatorias en la **cirugía de revascularización** coronaria. Dos amplias series demuestran que, cuanto mayor es el grado de IR, mayores son la mortalidad, el riesgo de desarrollar complicaciones hemorrágicas, trombóticas e infecciosas y la necesidad de recurrir a hemodiálisis, reoperaciones o ventilación asistida prolongada; además, la estancia media de estos pacientes es muy superior comparada con los pacientes que no tienen IR<sup>(18)</sup>.

## INSUFICIENCIA CARDÍACA

El sistema cardiovascular y el renal están íntimamente ligados en sus diversas funciones, sobre todo en el mantenimiento de una adecuada situación hemodinámica (procurando un correcto balance electrolítico y de volumen) y de la presión arterial sistémica. La relación entre los dos sistemas viene regulada por mecanismos comunes: el sistema nervioso simpático, el sistema renina-angiotensina-aldosterona, la hormona antidiurética y los péptidos natriuréticos son los principales.

En el caso de la insuficiencia cardíaca (IC), esta relación puede tener consecuencias perjudiciales, llevando al empeoramiento mutuo de la IC y la IR. A ellas se suma la anemia que se genera en ambas situaciones. La IR, incluso en grados ligeros, se asocia con mayor número de ingresos por IC, tanto en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección deprimida como conservada, y puede predecir la mortalidad con mayor exactitud que la fracción de eyección o el grado funcional según la New York Heart Association<sup>(19)</sup>.

La presencia de IR en los pacientes con IC condiciona el tratamiento de diversas formas<sup>(20)</sup>. Un tipo de fármacos clave en el tratamiento de la IC son los **diuréticos**. En pacientes sintomáticos existen pocas dudas acerca del efecto beneficioso de estos fármacos en el tratamiento de la congestión pulmonar y periférica; sin embargo, la activación secundaria del sistema renina-angiotensina-aldosterona tiene inconvenientes a largo plazo. Algunos pacientes con IR mejoran la función renal después del tratamiento con diuréticos, señalando que la sobrecarga de volumen empeora la función cardíaca y el estado hemodinámico.

En este sentido, la **ultrafiltración** en pacientes con IC avanzada podría tener ventajas teóricas sobre el tratamiento con diuréticos<sup>(21)</sup>, debido a que en las fases finales de la IC es frecuente que haya resistencia a los diuréticos, incluso cuando se utilizan altas dosis en combinación, a la activación que causan los diuréticos del sistema renina-angiotensina-aldosterona y a la mayor eliminación de sodio y agua que consigue la ultrafiltración en comparación con los diuréticos. Sin embargo, la ultrafiltración es una técnica invasiva y más costosa que el tratamiento con fármacos y sus efectos favorables comparados con los diuréticos se han encontrado únicamente en estudios clínicos no aleatorizados.

La alteración de la función renal es la causa más frecuente de interrupción del tratamiento con antagonistas angiotensínicos (IECA y ARA) o de no prescribirlos en la IC, a pesar de su efecto claramente demostrado sobre la supervivencia. En el estudio

**Tabla 1. Influencia de la función renal sobre los tratamientos aplicables a las cardiopatías**

Grupo	Advertencias en disfunción renal
• Inhibidores SRA	
– IECA	Indicación preferente Precaución o retirar si $\uparrow$ creatinina > 35 %
– ARA	Precaución en asociación con IECA en IC
– Espironolactona	No probada
• Calcioantagonistas	Efecto nefroprotector DHP (especialmente, manidipino)
• Diuréticos	Evitar tiazidas
• Betabloqueantes	No cambia la indicación
• Digoxina	No cambia la indicación
• Heparinas	Preferir HBPM

ARA: antagonistas del receptor angiotensínico; DHP: dihidropiridinas; HBPM: heparinas de bajo peso molecular; IC: insuficiencia cardíaca; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.

CONSENSUS<sup>(22)</sup> se vio que el efecto favorable de los IECA en la IC era similar en pacientes con creatinina elevada que en los que la tenían normal. Bibbins-Domingo *et al.*<sup>(23)</sup> estudiaron la correlación entre la IC y la IR en un grupo de 2.763 mujeres. Una de las conclusiones fue que el tratamiento con IECA mejoraba la mortalidad en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. En el estudio español antes mencionado<sup>(19)</sup> se encontraron datos similares.

En cambio, en el estudio SOLVD<sup>(24)</sup>, que estudiaba el tratamiento con IECA en pacientes con disfunción sistólica, el uso de estos fármacos sin betabloqueantes provocó empeoramiento de la función renal; por el contrario, cuando se asociaban los dos grupos farmacológicos disminuía el empeoramiento renal.

El bisoprolol demostró en el estudio CIBIS<sup>(25)</sup> un beneficio similar en cuanto a mortalidad e ingreso en pacientes con disfunción renal (incluso con FG < 30 mL/min) en relación con los pacientes con función renal normal. Pero quizá el efecto más llamativo de los betabloqueantes en la IC acompañada de IR es el descrito por Cice *et al.*<sup>(26)</sup>, que estudiaron un total de 114 pacientes en diálisis con miocardiopatía dilatada tratados aleatoriamente con carvedilol o placebo. A los dos años de seguimiento, el grupo tratado con carvedilol tenía mejores parámetros ecocardiográficos de función ventricular izquierda y mayor supervivencia (73,2 % frente a 51,7 %).

La última propuesta farmacológica en pacientes con insuficiencia cardíaca y disfunción ventricular es la adición de un ARA a los IECA y betabloqueantes. En el estudio CHARM<sup>(27)</sup>, una dosis elevada de candesartán redujo el riesgo de muerte cardiovascular o ingreso por insuficiencia cardíaca en un 15 % ( $p = 0,011$ ), incluso en pacientes que ya estaban en tratamiento con IECA, efecto evidente tanto en pacientes con FG mayor de 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> como menor de esa cifra.

El efecto de la **digoxina** en la insuficiencia cardíaca no se modifica por la función renal, tal y como se vio en el estudio DIG<sup>(28)</sup>. Los resultados de la terapia de **resincronización** en la insuficiencia cardíaca y renal se mostraron en el CARE-HF<sup>(29)</sup>, que

concluyó que el efecto beneficioso es igual en pacientes con y sin insuficiencia renal. Por último, el efecto de la **espirolactona** no ha sido estudiado específicamente en pacientes con IC y disfunción renal, ya que el estudio RALES<sup>(30)</sup> excluyó a los pacientes con insuficiencia renal.

## CONCLUSIÓN

La IR complica notablemente la evolución de las cardiopatías, pero sólo ligeramente su tratamiento. En la **Tabla 1** se resume la influencia de la disfunción renal sobre los distintos fármacos cardioactivos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Cordero A, Laclaustra M, Leon M, Casasnovas JA, Grima A, Najar M, et al. Factores de riesgo cardiovascular y síndrome metabólico asociados con la insuficiencia renal subclínica. *Med Clin (Barc)* 2005; 125: 653-8.
2. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560-72.
3. Guidelines Committee 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-53.
4. González-Juanatey JR, Mazón P, Soria F, Barrios V, Rodríguez Padial L, Bertomeu V. Actualización (2003) de las Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Española de Cardiología en hipertensión arterial. *Rev Esp Cardiol* 2003; 56: 487-97.
5. Karalliedde J, Viberti G. Evidence for renoprotection by blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system in hypertension and diabetes. *J Hum Hyperten* 2006; 20: 239-53.
6. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895-906.
7. Rahman M, Pressel S, Davis BR, Nwachuku C, Wright JT, Whelton PK, et al. Renal outcomes in high-risk hypertensive patients treated with an angiotensin-converting enzyme inhibitor or a calcium channel blocker vs a diuretic: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med* 2005; 165: 936-46.
8. Davis BR, Piller LB, Cutler JA, Furberg C, Dunn K, Franklin S, et al. Role of diuretics in the prevention of heart failure: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack trial. *Circulation* 2006; 113: 2001-10.
9. Wenzel RR. Renal protection in hypertensive patients: selection of antihypertensive therapy. *Drugs* 2005; 65 (Suppl 2): 29-39.
10. Fogari R, Mugellini A, Zoppi A, Lazari P, Destro M, Rinaldi A, et al. Effect of successful hypertension control by manidipine or lisinopril on albuminuria and left ventricular mass in diabetic hypertensive patients with microalbuminuria. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61: 483-90.
11. Del Vecchio L, Pozzi M, Salvetti A, Maschio G, Fusaroli M, Rovati C, et al. Efficacy and tolerability of manidipine in the treatment of hypertension in patients with non-diabetic chronic kid-

- ney disease without glomerular disease. Prospective, randomized, double-blind study of parallel groups in comparison with enalapril. *J Nephrol* 2004; 17: 261-9.
12. Gibler WB, Cannon CP, Blomkalns AL, Char DM, Drew BJ, Hollander JE, et al. Practical implementation of the guidelines for unstable angina/non-ST-segment elevation myocardial infarction in the emergency department: a scientific statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Acute Cardiac Care), Council on Cardiovascular Nursing, and Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group, in Collaboration With the Society of Chest Pain Centers. *Circulation* 2005; 11: 2699-710.
  13. Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ, Solomon SD, Kober L, Rouleau JL, et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004; 351: 1285-95.
  14. Facila L, Bertomeu V, Nunez J, Sanchis J, Bodi V, Consuegra L, et al. Valor pronóstico de la creatinina sérica en el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. *Med Clin (Barc)* 2006; 126: 121-4.
  15. Hillege HL, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ, Navis G, Grobbee DE, de Graeff PA, et al. Accelerated decline and prognostic impact of renal function after myocardial infarction and the benefits of ACE inhibition: the CATS randomized trial. *Eur Heart J* 2003; 24: 412-20.
  16. Collet JP, Montalescot G, Agnelli G, Van de Werf F, Gurfinkel EP, López-Sendón J, et al. Non-ST-segment elevation acute coronary syndrome in patients with renal dysfunction: benefit of low-molecular-weight heparin alone or with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors on outcomes. The Global Registry of Acute Coronary Events. *Eur Heart J* 2005; 26: 2285-93.
  17. Berger PB, Best PJ, Topol EJ, White J, DiBattiste PM, Chan AW, et al. The relation of renal function to ischemic and bleeding outcomes with 2 different glycoprotein IIb/IIIa inhibitors: the do Tirofiban and ReoPro Give Similar Efficacy Outcome (TARGET) trial. *Am Heart J* 2005; 149: 869-75.
  18. Cooper WA, O'Brien SM, Thourani VH, Guyton RA, Bridges CR, Szczech LA, et al. Impact of renal dysfunction on outcomes of coronary artery bypass surgery: results from the Society of Thoracic Surgeons National Adult Cardiac Database. *Circulation* 2006; 113: 1063-70.
  19. Grigorian L, Varela A, Pedreira M, Gómez-Otero I, Virgos A, González-Juanatey JR. La insuficiencia renal es un predictor independiente de la mortalidad en pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca y se asocia con un peor perfil de riesgo cardiovascular. *Rev Esp Cardiol* 2006; 59: 99-108.
  20. Caramelo C, Gil P. Combined cardio-renal failure: a key factor in heart failure progression and therapy. *Rev Esp Cardiol* 2006; 59: 87-90.
  21. Abdallah JG, Schrier RW, Edelstein C, Jennings SD, Wyse B, Ellison DH. Loop diuretic infusion increases thiazide-sensitive Na(+)/Cl(-)-cotransporter abundance: role of aldosterone. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1335-41.
  22. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987; 316: 1429-35.
  23. Bibbins-Domingo K, Lin F, Vittinghoff E, Barrett-Connor E, Grady D, Shlipak MG. Renal insufficiency as an independent predictor of mortality among women with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1593-600.
  24. Knight EL, Glynn RJ, McIntyre KM, Mogun H, Avorn J. Predictors of decreased renal function in patients with heart failure during angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy: results from the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD). *Am Heart J* 1999; 138: 849-55.

25. Erdmann E, Lechat P, Verkenne P, Wiemann H. Results from post-hoc analyses of the CIBIS II trial: effect of bisoprolol in high-risk patient groups with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001; 3: 469-79.
26. Cice G, Ferrara L, D'Andrea A, D'Isa S, Di Benedetto A, Cittadini A, et al. Carvedilol increases two-year survival in dialysis patients with dilated cardiomyopathy: a prospective, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1438-44.
27. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003; 362: 759-66.
28. Shlipak MG, Smith GL, Rathore SS, Massie BM, Krumholz HM. Renal function, digoxin therapy, and heart failure outcomes: evidence from the digoxin intervention group trial. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2195-203.
29. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352: 1539-49.
30. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-17.

