

Artículos de Revisión

Prevención de eventos cardiovasculares en la insuficiencia renal crónica. Factores de riesgo no tradicionales

Gustavo A. Flores Allende¹, Hernán A. Pérez², Néstor H. García³

¹ Facultad de Ciencias Médicas, Cátedra de Clínica Médica, Hospital Misericordia, Córdoba, Argentina.

² Blossom DMO, Córdoba, Argentina.

³ Fundación J. Robert Cade, CONICET, Córdoba, Argentina.

INFORMACION DEL ARTICULO

Recepción: 21 de septiembre de 2011

Aceptación: 7 de octubre de 2011

Los autores declaran no tener conflictos de interés

Versión on-line: www.fac.org.ar

RESUMEN

La principal causa de muerte de los pacientes con insuficiencia renal crónica es el evento cardiovascular. El control de los "factores de riesgo tradicionales" son las estrategias ampliamente utilizadas, a pesar de ello, la mortalidad por eventos cardiovasculares no ha disminuido considerablemente. Otros factores "no tradicionales" como la anemia, la inflamación crónica, las calcificaciones vasculares, el aumento de la Lp(a) y de homocisteína han demostrado solo asociaciones con la aumentada mortalidad de estos pacientes, pero aun requieren estudios que demuestren causales de esta aumentada incidencia de eventos cardiovasculares durante la insuficiencia renal crónica.

Palabras clave: Insuficiencia Renal Crónica. Prevención Cardiovascular. Factores de riesgo no tradicionales.

Cardiovascular event prevention in chronic renal failure.

ABSTRACT

The main cause of death in patients with chronic renal failure is the cardiovascular event. The control of the "traditional risk factors" is a widely used strategy, despite this, mortality from cardiovascular events has not diminished. Other "nontraditional risk factors" such as anemia, chronic inflammation, vascular calcification, increased Lp (a) and homocysteine have demonstrated only associations with the enhanced mortality in this population, but still require more research in these areas.

Key words: Chronic renal failure. Cardiovascular prevention. Nontraditional risk factors.

INTRODUCCION

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la principal causa de muerte en los pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC). Estos enfermos tienen una tasa de mortalidad cardiovascular de (CV) 10 a 20 veces más alta que la población general. Este incremento en el riesgo CV de los pacientes con IRC parece ser multifactorial y asociado a enfermedad aterosclerótica¹. Es sabido del beneficio potencial de controlar los

factores de riesgo clásicos (Hipertensión, Diabetes Mellitus, Hipercolesterolemia, tabaquismo, etc) en la población general y en estos pacientes, pero aun tratándolos adecuadamente no es suficiente para reducir los ECV en esta población. Los factores de riesgo tradicionales son aquellos incluidos en el estudio de Framingham que estiman el riesgo de desarrollar enfermedad cardíaca sintomática, pero varios estudios han sugerido que las variables utilizadas en Framingham son insuficientes para objetivar el riesgo de ECV en sujetos con IRC.

Autor para correspondencia: **Néstor H. García**. Pedro de Oñate 253 (5003) Córdoba, Argentina.

e-mail: garcia_nestor@hotmail.com

Hay dos interpretaciones para ello, el primero que “factores no tradicionales” no son incluidos en el análisis por factores de Framingham y que son considerablemente importantes porque promueven enfermedad cardiaca en sujetos con IRC y segundo, los factores de “riesgo tradicionales” pueden ser cuantitativamente y cualitativamente de diferente impacto en los pacientes con IRC. Por ejemplo, el paciente con IRC es expuesto por más tiempo a los efectos de la Hipertensión, mientras que por menos tiempo a la hipercolesterolemia, ya que la incidencia es menor en esta población.

Por lo tanto, consideramos importante, al enfrentar pacientes con IRC tener en cuenta estos factores de riesgo no tradicionales y tener en cuenta nuevas estrategias de prevención.

Para definir “factores de riesgo no tradicionales” consideramos las siguientes condiciones; que biológicamente exista la posibilidad de que desarrolle evento cardiovascular, demostración que el aumento de la substancia aumente con la severidad de la IRC, demostrar que hay asociación entre el factor de riesgo y enfermedad cardiovascular en IRC en estudios observacionales, y finalmente demostrar que en estudios control-placebo el tratamiento del factor de riesgo disminuye los ECV.

En esta revisión evaluamos las evidencias actuales para considerar factores de riesgo “no tradicionales” a la anemia, alteración del metabolismo fosfo-cálcico, calcificaciones vasculares, la inflamación crónica, y el aumento plasmático de la Lp(a) y de homocisteína.

ANTECEDENTES

La ECV es la principal causa de muerte entre los pacientes con IRC en todos sus niveles. Un análisis del United States Renal Data System (USRDS) mostró que la mortalidad por ECV daba cuenta del 42.2% de las 17.9 muertes/pacientes/año, en riesgo².

En un estudio prospectivo sobre 4024 individuos en inicio de diálisis entre 1996 y 1997, más del 50% tenían ECV evidente en ese momento³ por otro lado está claro que los pacientes con IRC tienen una tasa de mortalidad 10 a 20 veces mayor que la población general^{4,5}. Esto ha sido reportado por Samak MJ y cols⁶ donde se compara la mortalidad observada en las distintas edades, en presencia o no de IRCT (insuficiencia renal crónica terminal). Pacientes entre 25-34 años presentaban una tasa de mortalidad anual por evento cardiovascular del 0.01%, independiente del sexo y raza, mientras que pacientes de la misma edad pero con IRCT presentaron una mortalidad del 7% anual. Es de notar que esta diferencia disminuía en forma considerable cuando los pacientes presentaban más de 85 años, los pacientes con IRCT de esa edad, presentaban una mortalidad de 8% mientras que aquellos que no estaban en terapia de reemplazo renal, la mortalidad alcanzaba el 5%. Estos datos sugieren la necesidad de enérgicas terapias para aquellos pacientes que presentan IRCT.

Posteriormente, Keilh D y cols⁷ demostraron que la minoría de los pacientes con algún grado de IRC llegaban a un estadio

de IRCT, y que casi la mitad de los pacientes a lo largo del seguimiento presentaban morían por ECV. De los pacientes con una IRC grado 5 (GFR 15-29 ml/min) solo el 17.6% lograban llegar a diálisis, mientras que el 45.7% morían por eventos cardiovasculares, una pequeña porción permanecían libre de eventos (27.8%), y el 6.6% fue perdido durante los 5 años de seguimiento (**Figura 1**).

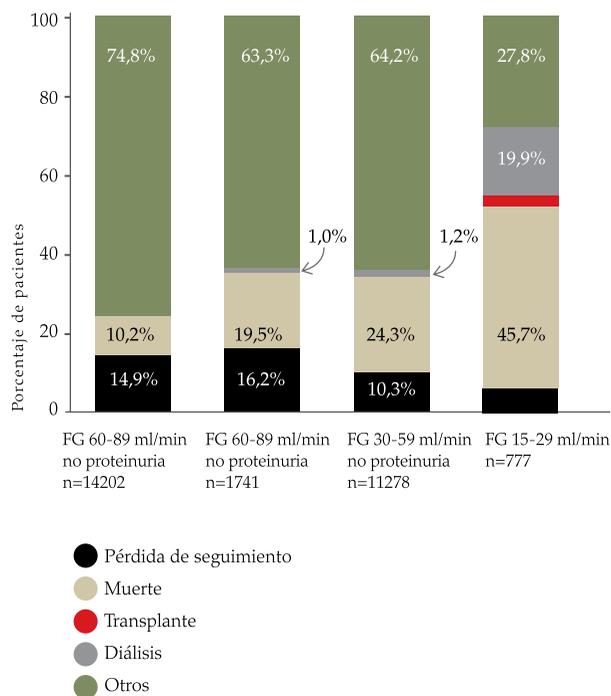


FIGURA 1.

Evolución natural de pacientes con insuficiencia renal crónica en un seguimiento de 5 años. Los pacientes con IRC tienen más probabilidad de morir de evento cardiovascular que progresar a terapia de reemplazo renal. Cerca del 50% de los pacientes con estadio 4 de IRC murieron durante el período observacional una proporción superior a los demás estadios de disfunción renal, mientras que las probabilidades de terapia de reemplazo renal fueron casi nulas en todos los grupos, excepto en estadio 4.

Esta elevada tasa de mortalidad llevó a buscar estrategias para disminuir eventos en esta población, a pesar de ello actualmente no se ha logrado una importante disminución en la incidencia de eventos cardiovasculares persiguiendo “factores de riesgo tradicionales” y es por ello que otras terapéuticas están siendo investigadas con el objetivo de normalizar los llamados actores de riesgo no-tradicionales” (**Tabla 1**).

ANEMIA

La anemia es uno de los factores de riesgo más estudiados al día de hoy y finalmente con resultados claros. Definida cuando la Hb es <12g/dl en presencia de insuficiencia renal. Se presenta cuando existe un deterioro renal importante, en

aquellos con Grado 3 la incidencia es de un 25%, llegando a un 44% en Grado 4 de IRC⁸ y en estado terminal o Grado 5 cerca del 90% de los pacientes están anémicos. Varios estudios han sugerido que la anemia es el principal factor de riesgo no convencional porque produciría una hipoxia tisular con un consecuente aumento del volumen cardiaco. Esto desencadena hipertrofia ventricular izquierda (HVI) e isquemia miocárdica finalizando en insuficiencia cardiaca congestiva o enfermedad coronaria.

En 1999, un estudio seccional-cruzado mostró que la prevalencia HVI fue del 26.7% (detectada por ecocardiografía) en pacientes con una tasa de filtración glomerular (TFG) >50ml/min., 30.8% en aquellos con TFG entre 25-49ml/min y 45.2% en aquellos con TFG <25ml/min. En el análisis multivariado realizado por los mismos investigadores, se determinó que la concentración de Hb era un factor de riesgo independiente para el desarrollo de HVI, con un incremento en el riesgo de HVI del 32% por cada 0.5g/dl en la disminución de la Hb⁽⁹⁾. De igual modo, se observó también que la TFG estaba asociada a un aumento del riesgo de HVI, con un incremento del mismo del 3% por cada 5ml/min. que declinaba la TFG lo que podría llegar a justificar la elevada incidencia de ECV en esta población teniendo en cuenta adicionalmente que al inicio de la diálisis, mas de 80% de los pacientes poseen un ventrículo izquierdo de estructura y función anormal, y una tasa de mortalidad 20-40 veces más alta que la población general^{10,11}.

Luego estudios intervencionistas comenzaron a evaluar el beneficio de la administración de eritropoyetina. Un estudio basado en datos del *Medical Evidence Forms*¹² encontró que la eritropoyetina administrada antes del inicio de la diálisis, se asociaba con mejor pronóstico, cuando se comparó con pacientes no tratados. Otro estudio en 11 pacientes con IRC¹³ mostró que el mejoramiento parcial de la anemia se asociaba con una disminución significativa de la masa ventricular izquierda y una tendencia a la disminución del grosor a la pared del ventrículo izquierdo. Hayashi y cols¹⁴ encontraron reducciones de la masa ventricular izquierda (MVI) con la corrección parcial de la anemia en 4 meses y una disminución posterior en la MVI con normalización del Hto a los 12 meses. Un análisis retrospectivo de 89.193 pacientes con IRCT de Medicare¹⁵ encontró que el tratamiento con eritropoyetina prediálisis se asociaba con un Hto más elevado al inicio de la diálisis y un riesgo menor de mortalidad al año de dializarse el paciente.

Sin embargo, varios estudios también sugirieron que la normalización del Hto da lugar a resultados desfavorables. En el *Normal Hematocrit Study* (NHS) de los Estados Unidos^{16,17}, 1233 pacientes en hemodiálisis (HD) con enfermedad cardiaca isquémica o insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) fueron asignados al azar para lograr un hematocrito del 30% o 42%. Los autores concluyeron que la administración de eritropoyetina para lograr un hematocrito del 42% en pacientes tratados en hemodiálisis con evidencia clínica de falla cardíaca o cardiopatía isquémica no esta recomendada.

A estos resultados le siguieron otros con similares conclusiones, como en el *Correction of Hemoglobin and Outcomes in*

Renal Insufficiency (CHOIR)¹⁸ estudio de diseño abierto, en el que se randomizaron 1432 pacientes con IRC a recibir una dosis de eritropoyetina alfa para alcanzar un nivel Hb de 13.5 g/dl o 11.3g/dl. El punto final primario compuesto fue fallecimiento, hospitalización por infarto de miocardio (IM), ICC y accidentes cerebro vasculares (ACV). La conclusión del estudio fue que el nivel de Hb de 13,5 g/dl se asoció a mayor riesgo sin mejorar la calidad de vida.

A pesar de estos datos no alentadores, se diseñó en 2004 el estudio TREAT (*Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy*)¹⁹ randomizado doble ciego para evaluar prospectivamente si llevar la Hb a 13 gr/dl disminuía la incidencia de eventos cardiovasculares en pacientes diabéticos con deterioro renal. En la población de este estudio no se observó beneficio cardiovascular al superar los niveles de Hb de 12 gr/dl (**Figura 2**), y si hubo mayor incidencia de accidentes cerebrovasculares, con sólo una mejoría en la calidad de vida.

De estos estudios surge que el tratamiento con eritropoyetina en presencia de anemia sin déficit de hierro, vitamina B12, o acido fólico, en un paciente con IRC no debería superar el nivel de Hb de 12 gr/dl.

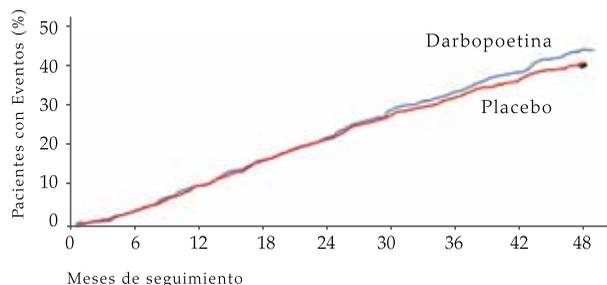
TABLA 1.

Factores de riesgo cardiovascular en pacientes con Insuficiencia Renal Crónica.

Factores de Riesgos Tradicionales	Factores de Riesgos No Tradicionales
Edad	
Sexo Masculino	Homocisteinemia
Hipertensión	Isoformas de lipoproteína (a) y apolipoproteína (a)
LDL elevado	Remanentes de lipoproteínas
HDL disminuido	Anemia
Diabetes	Metabolismo fosfo-cálcico anormal
Tabaco	Sobrecarga de volumen
Sedentarismo	Disbalances electrolíticos
Menopausia	Inflamación (Proteína C reactiva)
Historia Familiar de Evento CV	Desnutrición
Hipertrofia de Ventrículo Izquierdo	Factores Trombogénicos
	Disbalance del oxido nítrico/endotelina

CV: Cardiovascular.

FIGURA 2.



N° en riesgo									
Darboe-poetina	2012	1910	1762	1544	1207	820	552	309	134
Placebo	2026	1915	1748	1519	1193	842	540	312	123

El tratamiento con darbopoetina no disminuyó la incidencia de eventos cardiovasculares en pacientes diabéticos anémicos con Insuficiencia Renal Crónica.

ALTERACIONES DEL METABOLISMO MINERAL Y CALCIFICACION VASCULAR

Desde la década pasada, el manejo fosfo-calcico en la IRC dirigió la atención al daño vascular producido por estadios de hiperparatiroidismo, hipercalcemia o hiperfosfatemia en lugar de focalizar solo en el daño óseo que se observa en estos pacientes. Varias son las causas asociadas con la calcificación vascular (**Tabla 2**) pero la más estudiada en la Insuficiencia Renal Crónica es la disfunción del metabolismo fosfo-calcico. Los niveles normales de calcio y fósforo sérico se mantienen por un mecanismo homeostático de precisión que involucra una función renal estable y superior a 40 ml/min y normal función tubular, y una disminución en la reabsorción intestinal de fósforo. El esqueleto es esencial para el mantenimiento del balance sérico, donde se encuentra almacenada la mayoría del calcio y fósforo. Ambos minerales son suministrados al resto del organismo a través de la continua renovación de los huesos. El equilibrio del calcio y el fósforo es modulado por la vitamina D de los riñones y por la hormona paratiroidea (PTH) de la glándula paratiroidea. A través de estas interacciones, el cuerpo mantiene la homeostasis mineral y la renovación normal del tejido óseo a pesar de las variaciones en la entrada de fósforo y calcio²⁰. Cuando el filtrado glomerular disminuye de 30 ml/min, se comienza a perder la capacidad de regular la excreción urinaria de calcio y fósforo produciéndose hiperfosfatemia. Para compensar este aumento de fósforo plasmático se produce un aumento de secreción de la hormona paratiroidea (PTH) con el objetivo de aumentar la excreción urinaria de fósforo y estimular la liberación ósea de calcio, normalizando la hipocalcemia. Con el tratamiento dialítico en la mayoría de los casos no es posible mantener niveles normales de fósforo ni de la PTH ya que inclusive aun en hemodiálisis los pacientes continúan presentando un balance

positivo de fósforo. Este permanente estadio de hiperparatiroidismo, de hiperfosfatemia, de lenta y crónica inflamación y de acidosis metabólica han mostrado estimular la transformación osteoblástica de las células vasculares lisas de las arterias, favoreciendo la calcificación vascular²¹.

La relación entre calcificaciones vasculares y mortalidad en pacientes sin insuficiencia renal crónica fue evaluada inicialmente por Rumberger JA y cols²² determinando un aumento en la incidencia de eventos cardiovasculares con el índice de calcificación vascular. Posteriormente Blacher J y cols²³ reportaron que el número de arterias calcificadas era un signo de mal pronóstico. Pacientes con 4 vasos calcificados, presentaban una probabilidad de supervivencia a los 6 años del 23%, mientras que la supervivencia para aquellos que no presentaban calcificación era del 100%. London y cols²⁴ también observaron que la menor supervivencia de los pacientes mayores de 67 años, se producía cuando existían calcificaciones de la íntima asociadas con hipertensión arterial, tabaquismo, diabetes mellitus tipo II e incremento de proteína C reactiva. En síntesis, la presencia de calcificaciones vasculares es un signo de alarma para el paciente en terapia de reemplazo renal.

Los estadios patológicos asociados con calcificaciones vasculares en pacientes con IRC dependen claramente del metabolismo mineral como lo ha demostrado Cherlow G y cols²⁵ quienes reportaron que el índice de mortalidad aumentó un 25% cuando los niveles de la hormona paratiroidea intacta (iPTH) se elevan. Tomando en cuenta estas observaciones distintas terapias se han diseñado para disminuir los niveles plasmáticos de iPTH sin claros resultados.

Una de las terapias que disminuye la iPTH es el aporte de calcitriol o los análogos de vitamina D3. Tang y cols²⁶ utilizando la base de datos de 51037 pacientes con IRCT en diálisis, evaluaron el efecto del tratamiento con Vitamina D3 activada en la incidencia de mortalidad y reportaron que la administración de Vitamina D disminuyó casi un 50%. Posteriormente Tentori y cols²⁷ compararon el efecto de calcitriol, doxercalciferol y paricalcitril (dos análogos del calcitriol) en la supervivencia de los pacientes en diálisis. En este estudio, con un seguimiento de más de 50 meses, la supervivencia aumentó un 25% en los pacientes que recibieron los análogos. La causa no muy clara, fue la menor capacidad de inducir calcificación vascular con los análogos comparada con el calcitriol.

El otro mecanismo mediante el cual se puede reducir la iPTH es mediante el uso de cinacalcet, un calcimimético que actúa como modulador alostérico del receptor detector de calcio en la superficie de la célula paratiroidea. Este receptor es el principal regulador de la secreción de PTH. Su activación por concentraciones elevadas de calcio inhibe la secreción de PTH. Actualmente EVOLVE (*Evaluation of Cinacalcet Therapy to Lower Cardiovascular Events*), un ensayo multicéntrico, dobleciego, randomizado, evalúa si la administración de cinacalcet disminuye los eventos cardiovasculares en pacientes dializados con hiperparatiroidismo, en 2012 posiblemente el estudio finalice y pueda responder esta importante pregunta²⁸. Finalmente, el otro mecanismo más utilizado para disminuir

la iPTH y consecuentemente las calcificaciones vasculares, es el control del fósforo plasmático en valores cercanos a 5.5 mg/dl. Valores superiores a 6.6 mg/dl aumenta el riesgo relativo de mortalidad. Este control se logra mediante el uso de quelantes no cálcicos del fósforo que impiden la reabsorción intestinal, estos son el sevelamer y el lantánium²⁹. Por lo tanto se evaluó el efecto de sevelamer en la mortalidad de pacientes en hemodiálisis comparándolo con el empleo del carbonato de calcio. En el estudio se randomizaron mas de 2100 pacientes con un seguimiento a tres años. Los hallazgos de este estudio mostraron que los pacientes que recibieron Renagel® y tenían mas de 65 años de edad presentaron menor mortalidad y menor hospitalización, efecto no observado en los pacientes menores de 65 años. Posiblemente este beneficio sea la consecuencia de menor calcificación vascular.

Por lo tanto, disminuir la incidencia de calcificaciones podría ser un mecanismo protector para disminuir la mortalidad en estos pacientes.

En síntesis, las terapias que disminuyen la probabilidad de desarrollar calcificaciones vasculares sugieren menor riesgo de presentar eventos cardiovasculares en los pacientes con insuficiencia renal crónica terminal. Este tipo de terapia debe de emplearse en todos los pacientes que así lo requieran.

TABLA 2.

Factores de riesgo de calcificación vascular en la insuficiencia renal crónica.

Factores de riesgo no modificables
Edad
Tiempo en diálisis
Raza
Diabetes Mellitus
Factores de riesgo modificables
Fósforo y calcio plasmático
Producto fosfo-calcico
Hiperparatiroidismo Hipoparatiroidismo
Altas dosis de Vitamina D
Dislipemia, Hiperfibrinogenemia, elevada PCR, baja albúmina
Hipertensión
Hábitos (alcohol, tabaco)

INFLAMACION CRONICA: PROTEINA C REACTIVA DE ULTRA SENSIBLE (PCRus)

La asociación entre inflamación, valorada por PCRus, y la aterosclerosis ha sido demostrada a través de numerosas ensayos clínicos prospectivos^{30,31} y en más del 70% de los pacientes que reciben hemodiálisis se han reportado elevaciones de la PCR. Un estudio multicéntrico prospectivo de 224 pacientes en he-

modiálisis realizado por De Filippi y cols³², estableció el valor predictivo de los niveles de TnT y PCRus para el riesgo de muerte por toda causa, a largo plazo,. Ellos encontraron que niveles progresivamente mayores de ambos biomarcadores estaban asociados con una mortalidad aumentada. Después de elegir arbitrariamente los puntos de corte para los niveles altos y bajos de ambos marcadores, dividieron los pacientes en 4 grupos: niveles bajos en ambos marcadores, altos en ambos, o uno de los dos estaba alto pero el otro estaba bajo. A lo largo del estudio se encontró un incremento de la mortalidad de 2-5 veces (95%IC, 1.5-4.0) en los pacientes con niveles altos en ambos biomarcadores comparados con los pacientes que tenían niveles bajos de ambos.

Apple y cols³³ investigaron las concentraciones de PCRus en 399 pacientes con IRCT en HD y encontraron un aumento en la mortalidad en aquellos con niveles de PCRus >1mg/L. La mortalidad a dos años fue del 18% en el grupo con PCRus normal y del 44% con PCRus <1mg/L (P<0.001). Estos resultados revelaron que la PCRus era un predictor independiente de sobrevida y el mejor biomarcador para predecir mortalidad por toda causa en comparación con los niveles de troponina cardiaca I (T1I) y TnT.

Bayes y cols³⁴ evaluaron los niveles de PCRus en 94 pacientes con IRCT en HD que recibían ácido fólico y vitaminas del complejo B. La PCRus fue un predictor significativo de mortalidad (P=0.03) y los pacientes con PCR <3 mg/l tuvieron mayor sobrevida que aquellos con niveles mas altos de PCRus (P=0.01). Aún después de ajustar estos resultados por edad y títulos de anticuerpo anti-oxLDL, en un análisis multivariado, la PCRus siguió siendo un factor de riesgo significativo para mortalidad (tasa de desigualdad 3.1; 95%IC, 1.04-9.25; P=0.04).

La PCRus es un marcador de riesgo para mortalidad. Aún no se conocen cuales son las terapias que puedan disminuir la PCRus y se asocien con una reducción en la incidencia de eventos cardiovasculares. El estudio AURORA³⁵, prospectivo, randomizado, doble ciego evaluó como objetivo primario el efecto de rosuvastatina en la incidencia de eventos cardiovasculares en pacientes en hemodiálisis y como objetivo secundario la muerte por cualquier causa. En el seguimiento a 4 años rosuvastatina redujo los niveles de LDL a <60 mg/dl, triglicéridos <130mg/dl, la PCRus un 20 % e incremento el HDL >45 mg/dl, vs el grupo control, pero no logró disminuir la mortalidad ni ningún evento cardiovascular. Este estudio, muestra que la disminución de la PCRus asociada a un descenso del colesterol LDL y otros marcadores de inflamación en pacientes con IRCT, a diferencia de lo que ocurre en prevención primaria, no necesariamente se asocia con una reducción en la mortalidad, indicando la necesidad de mayor investigación en esta área.

LIPOPROTEINA A. - Lp(a)

La lipoproteína a {Lp(a)}, una lipoproteína similar a LDL, pero con la adición de una proteína glicosilada, apolipoproteína, ha estado ligada con el desarrollo de aterosclerosis y se

encuentran niveles elevados en pacientes con IRCT^{36,37}. Los estudios indican que existen valores hasta 6 veces más altos en pacientes con síndrome nefrótico severo y hasta 4 veces más alto en los pacientes en diálisis, comparado con controles sanos³⁸. Cressman y cols³⁹ reportaron asociación entre los niveles elevados de Lp(a) y mortalidad por ECV en los pacientes en HD. Se ha demostrado que los niveles Lp(a) disminuyen un 45%-75% en pacientes sometidos a trasplantes renal, mas allá de sostener su asociación con enfermedad renal^{40,41}. Los 2 mecanismos postulados para el incremento en la Lp(a) son: sobreproducción de albúmina hepática y otras proteínas producidas por el hígado (apolipoproteínas) secundariamente a una estimulación de la reducida presión oncótica resultante de la hipoalbuminemia; o alternativamente, a una reducción en el catabolismo, si en realidad, el riñón juega algún papel en este proceso.

Otros mecanismos también juegan posiblemente un papel en el desarrollo en la placa aterosclerótica medida por Lp(a). La Lp(a) es ingerida por los macrófagos, dando lugar a la formación de las células espumosas, pudiendo ser oxidado, lo que incrementa su aterogenidad. La Lp(a) altera también la activación del plasminógeno dando lugar a un aumento de la proliferación de células de músculo liso vascular⁽⁴²⁾. Bostom y cols⁴³ demostraron la conexión entre Lp(a), homocisteína, fibrinógeno y ECV en pacientes con enfermedad renal. In vitro, los experimentos de Harpel y cols⁴⁴ sugerían un mecanismo para esta conexión entre estos biomarcadores, indicando que, en concentraciones fisiológicas, la homocisteína en su forma reducida cambia la estructura de la Lp(a) en los sitios expuestos a la unión con lisina, localizados sobre el segmento apolipoproteína(a) provocando un aumento en la Lp(a) que se une al fibrinógeno. No hay estudios concluyentes sobre que la reducción de los niveles de Lp(a) produce cambios en la mortalidad de los pacientes en diálisis.

HIPEROHOMOCISTEINEMIA

La homocisteína (Hcy) es un aminoácido que contiene sulfuro y se produce como consecuencia de la transmetilación de la metionina. La evidencia inicial sugería que las elevaciones de la Hcy en plasma se asociaban con el aumento del riesgo de enfermedad coronaria (CV) o ACV. Esta evidencia se basaba en estudios retrospectivos casos-control que indicaban que los niveles más altos de Hcy se encontraban en los sujetos con estas afecciones que en los controles, apareados por edad^{45,46}. En 1995, un metanálisis inicial de estudios observacionales sobre niveles de Hcy y enfermedad CV, reportó que una elevación de 5µmol/L en plasma de Hcy aumentaba un 70% el riesgo de ECV y en un 80% de aumento de riesgo de ACV⁴⁶. Desde entonces numerosos estudios prospectivos han examinado la asociación entre Hcy y ECV. Un estudio prospectivo a 5 años de 14916 sujetos, demostró un aumento del riesgo de 3-4 veces para infarto de miocardio en hombres con niveles elevados de Hcy⁴⁷. El *Homocysteine Studies Collaboration Group* realizó posteriormente un metanálisis para evaluar el papel de la Hcy

en poblaciones que aparentemente estaban sanas al momento del reclutamiento⁴⁸. Una disminución en plasma de la Hcy del 25% (~3µmol/L) se asociaba con una reducción del 11% en el riesgo de ECV (95%IC, 4% a 17%) y con una reducción del 19% en el riesgo de ACV (95%IC, 5% a 31%), después de ajustar por edad, sexo, tensión arterial sistólica y colesterol total. El incremento en plasma de Hcy es una consecuencia metabólica común de la insuficiencia renal. En pacientes con disfunción renal^{49,50}, las evaluaciones de los niveles de Hcy se encuentran entre 2 a 3 veces mayor que los niveles normales. En realidad, las concentraciones de Hcy sistémica se incrementan con disminuciones progresivas de la tasa de filtración glomerular y esto se observa no sólo en pacientes con disminución renal progresiva sino también en aquellos con función normal y supranormal⁵¹. El estudio *Oxford Healthy Aging Project*⁵² evaluó 1200 sujetos de 65 años promedio y encontró que una diferencia del 1% en la creatinina sérica se asociaba con una diferencia del 1% en el nivel de Hcy.

Estudios prospectivos de pacientes con disfunción renal sugieren que tales incrementos colocan a estos pacientes en mayor riesgo de presentar ACV^{53,54}. Un aumento de la concentración plasmática de Hcy de 10µmol/L (un nivel visto comúnmente en la disfunción renal) se ha asociado con un aumento en el riesgo de ACV de 1.8 veces⁵⁵, asociación evaluada en pacientes que no están en tratamiento dialítico. El mecanismo que liga la hiperhomocisteinemia a la enfermedad CV no es muy claro aun; no obstante parece incluir daño endotelial directo^{56,57}, incremento en la oxidación de LDL⁵⁸ y en la agregación plaquetaria mediada por tromboxano⁵⁹, disminución de la expresión de trombosmodulín y activación de la proteína C⁶⁰, junto a un aumento en la proliferación de la célula muscular lisa⁶¹.

En síntesis, distintos estudios observacionales vinculan función renal y eventos cardiovasculares, lo que sugiere que la Hcy podría, mediante mecanismos, aumentar la mortalidad cardiovascular en pacientes con IRC. Se requerirá de estudios de intervención para evaluar el beneficio de la reducción de la Hcy plasmática para la profilaxis de eventos cardiovasculares.

CONCLUSIONES

La ECV es la principal causa de muerte en pacientes con IRC⁶². El control de los factores de riesgo tradicionales no ha impactado eficazmente en disminuir la mortalidad en este segmento de la población. Otros factores "no tradicionales" como la anemia, la inflamación crónica, las calcificaciones vasculares, el aumento de la Lp(a) y el incremento de la homocisteína han mostrado solo asociaciones con el aumento de mortalidad de estos pacientes, pero aun se requieren estudios que demuestren causalidad de esta incidencia aumentada de eventos cardiovasculares durante la IRC.

BIBLIOGRAFIA

1. Rigatto C, Levin A, House AA, et al. Atheroma Progression in Chronic Kidney Disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 4: 291-298.

2. Johnson DW, Craven AM, Isbel NM. Modification of cardiovascular risk in hemodialysis patients: an evidence-based review. *Hemodial Int* **2007**;11: 1-14.
3. Foley RN, Herzog CA, Collins AJ. Smoking and cardiovascular outcomes in dialysis patients: the United States Renal Data SystemWave 2 study. *Kidney Int* **2003**; 63: 1462-1467.
4. Fried LF, Shlipak MG, Crump C, et al. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and mortality in elderly individuals. *J Am Coll Cardiol* **2003**; 41 (8): 1364-1372.
5. Sarnak MJ, Coronado BE, Greene T, et al. Cardiovascular disease risk factors in chronic renal insufficiency. *Clin Nephrol* **2002**; 57 (5): 327-335.
6. Sarnak MJ and Levey AS. Cardiovascular disease and chronic renal disease: a new paradigm. *Am J Kidney Dis* **2000**; 35: S117-31.
7. Douglas S, Keith, Gregory A. et al. Longitudinal Follow-up and Outcomes Among a Population With Chronic Kidney Disease in a Large Managed Care Organization. *Arch Intern Med* **2004**; 164: 659-663.
8. Gómez JM, Carrera F. What should the optimal target hemoglobin be? *Kidney Int* **2002**; 80: 39-43.
9. Levin A, Thompson CR, Ethier J, et al. Left ventricular mass index increase in early renal disease: impact of decline in hemoglobin. *Am J Kidney Dis* **1999**; 34 (1):125-134.
10. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, et al. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int* **1995**; 47: 186-192.
11. Collins AJ, Li S, Ma JZ, et al. Cardiovascular disease in end-stage renal disease patients. *Am J Kidney Dis* **2001**; 38: S26-S29.
12. Fink J, Blahut S, Reddy M, et al. Use of erythropoietin before the initiation of dialysis and its impact on mortality. *Am J Kidney Dis* **2001**; 37: 348-355.
13. Portoles J. The beneficial effects of intervention in early renal disease. *Nephrol Dial Transplant* **2001**; 16:12-15.
14. Hayashi T, Suzuki A, Shoji T, et al. Cardiovascular effect of normalizing the hematocrit level during erythropoietin therapy in predialysis patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* **2000**; 35: 250-256.
15. Xue JL, St Peter WL, Ebben JP, et al. Anemia treatment in the pre-ESRD period and associated mortality in elderly patients. *Am J Kidney Dis* **2002**; 40: 1153-1161.
16. Besarab A, Bolton WK, Nissenson AR, et al. The Normal Haematocrit Trial in dialysis patients with cardiac disease. *Nephrol Dial Transplant* **1999**; 14: 2043-2044.
17. Besarab A, Bolton WK, Browne JK, et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med* **1998**; 339: 584-590.
18. Singh AK, Szczech L, Tang KL, et al; CHOIR Investigators. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* **2006**; 355: 2085-2098.
19. Pfeffer MA, Burdman EA, Chen CY, et al. A trial of darbopoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* **2009**; 361: 2019-2032.
20. Malluche HH, Monier-Faugere MC. Understanding and managing hyperphosphatemia in patients with chronic renal disease. *Clin Nephrol* **1999**; 52: 267-277.
21. Cannata-Andía JB, Rodríguez-García M, Carrillo-López N, et al. Vascular Calcifications: Pathogenesis, Management, and Impact on Clinical Outcomes *J Am Soc Nephrol* **2006**; 17: S267-S273.
22. Rumberger JA, Brundage BH, Rader DJ, et al. Electron beam computed tomographic coronary calcium scanning: a review and guidelines for use in asymptomatic persons. *Mayo Clin Proc* **1999**; 74: 243-252.
23. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, et al. Arterial Calcifications, Arterial Stiffness, and Cardiovascular Risk in End-Stage Renal Disease Hypertension **2001**; 38: 938-942.
24. London GM, Guérin AP, Marchais SJ, et al. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality *Nephrol. Dial. Transplant* **2003**; 18: 1731-1740.
25. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, et al. Mineral Metabolism, Mortality, and Morbidity in Maintenance Hemodialysis. *J. Am. Soc. Nephrol* **2004**; 15: 2208-2218.
26. Teng M, Wolf M, Ofsthun MN, et al. Activated Injectable Vitamin D and Hemodialysis Survival: A Historical Cohort Study. *J Am Soc Nephrol* **2005**; 16: 1115-1125.
27. Tentori F, Hunt WC, Stidley CA, et al. Mortality risk among hemodialysis patients receiving different vitamin D analogs. *Kidney Int* **2006**; 70: 1858-1865.
28. Chertow GM, Pupim LB, Block GA, et al. **Evaluation of Cinacalcet Therapy to Lower Cardiovascular Events (EVOLVE): Rationale and Design Overview Clin. J. Am. Soc. Nephrol** **2007**; 2: 898-905.
29. Chertow GM, Burke SK, Raggi P, et al. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* **2002**; 62: 245-252.
30. Koenig W. C-reactive protein and cardiovascular risk: an update on what is going on in cardiology. *Nephrol Dial Transplant* **2003**; 18: 1039-1041.
31. Gussekloo J, Schaap MC, Frolich M, et al. C-reactive protein is a strong but nonspecific risk factor of fatal stroke in elderly persons. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **2000**; 20: 1047-1051.
32. deFilippi C, Wasserman S, Rosanio S, et al. Cardiac troponin T and C-reactive protein for predicting prognosis, coronary atherosclerosis, and cardiomyopathy in patients undergoing long-term hemodialysis. *JAMA* **2003**; 290: 353-359.
33. Apple FS, Murakami MM, Pearce LA, et al. Multi-biomarker risk stratification of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, high-sensitivity C-reactive protein, and cardiac troponin T and I in end-stage renal disease for all-cause death. *Clin Chem* **2004**; 50: 2279-2285.
34. Bayes B, Pastor MC, Bonal J, et al. New cardiovascular risk factors in patients with chronic kidney disease: role of folic acid treatment. *Kidney Int Suppl* **2005**; S39-S43.
35. Fellström BC, Jardine AG, Schmieider RE, et al. Rosuvastatin and Cardiovascular Events in Patients Undergoing Hemodialysis *N Engl J Med* **2009**; 360: 1395-1407.
36. Gault MH, Longerich LL, Purchase L, et al. Comparison of Lp(a) concentrations and some potential effects in hemodialysis, CAPD, transplantation, and control groups, and review of the literature. *Nephron* **1995**; 70:155-170.
37. Wanner C, Bartens W. Lipoprotein(a) in renal patients: is it a key factor in the high cardiovascular mortality? *Nephrol Dial Transplant* **1994**; 9: 1066-1068.
38. Wanner C, Bartens W, Nauck M, et al. Lipoprotein (a) in patients with the nephrotic syndrome: influence of immunosuppression and proteinuria. *Miner Electrolyte Metab* **1996**; 22: 26-30.
39. Cressman MD, Heyka RJ, Paganini EP, et al. Lipoprotein(a) is an independent risk factor for cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Circulation* **1992**; 86: 475-482.
40. Gault MH, Longerich LL, Purchase L, et al. Comparison of Lp(a) concentrations and some potential effects in hemodialysis, CAPD, transplantation, and control groups, and review of the literature. *Nephron* **1995**; 70: 155-170.
41. Black IW, Wilcken DE. Decreases in apolipoprotein(a) after renal transplantation: implications for lipoprotein(a) metabolism. *Clin Chem* **1992**; 38: 353-357.
42. Ridker PM, Hennekens CH. Lipoprotein(a) and risks of cardiovascular disease. *Ann Epidemiol* **1994**; 4: 360-362.
43. Bostom AG, Shemin D, Lapane KL, et al. Hyperhomocysteinemia, hyperfibrinogenemia, and lipoprotein (a) excess in maintenance dialysis patients: a matched case control study. *Atherosclerosis* **1996**; 125: 91-101.
44. Harpel PC, Chang VT, Borth W. Homocysteine and other sulfhydryl compounds enhance the binding of lipoprotein(a) to fibrin: a potential biochemical link between thrombosis, atherogenesis, and sulfhydryl compound metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA* **1992**; 89: 10193-10197.
45. Wilcken DE, Wilcken B. The pathogenesis of coronary artery disease. A possible role for methionine metabolism. *J Clin Invest* **1976**; 57: 1079-1082.
46. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, et al. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits

- of increasing folic acid intakes. *JAMA* **1995**; 274: 1049-1057.
47. Stampfer MJ, Malinow MR, Willett WC, et al. A prospective study of plasma homocysteine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA* **1992**; 268: 877-881.
48. Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA* **2002**; 288: 2015-2022.
49. Arnadottir M, Hultberg B, Nilsson-Ehle P, et al. The effect of reduced glomerular filtration rate on plasma total homocysteine concentration. *Scand J Clin Lab Invest* **1996**; 56: 41-46.
50. Landray MJ, Thambyrajah J, McGlynn FJ, et al. Epidemiological evaluation of known and suspected cardiovascular risk factors in chronic renal impairment. *Am J Kidney Dis*. **2001**; 38: 537-546.
51. Wollesen F, Brattstrom L, Refsum H, et al. Plasma total homocysteine and cysteine in relation to glomerular filtration rate in diabetes mellitus. *Kidney Int*. **1999**; 55: 1028-1035.
52. Clarke R, Lewington S, Landray M. Homocysteine, renal function, and risk of cardiovascular disease. *Kidney Int Suppl* **2003**; 84: S131-S133.
53. Moustapha A, Naso A, Nahlawi M, et al. Prospective study of hyperhomocysteinemia as an adverse cardiovascular risk factor in end-stage renal disease. *Circulation* **1998**; 97: 138-141.
54. Jungers P, Massy ZA, Khoa TN, et al. Incidence and risk factors of atherosclerotic cardiovascular accidents in predialysis chronic renal failure patients: a prospective study. *Nephrol Dial Transplant* **1997**; 12: 2597-2602.
55. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, et al. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* **1995**; 274: 1049-1057.
56. Wall RT, Harlan JM, Harker LA, et al. Homocysteine-induced endothelial cell injury in vitro: a model for the study of vascular injury. *Thromb Res* **1980**; 18: 113-121.
57. Harker LA, Ross R, Slichter SJ, et al. Homocysteine-induced arteriosclerosis. The role of endothelial cell injury and platelet response in its genesis. *J Clin Invest* **1976**; 58: 731-741.
58. Heinecke JW, Rosen H, Suzuki LA, et al. The role of sulfur-containing amino acids in superoxide production and modification of low density lipoprotein by arterial smooth muscle cells. *J Biol Chem* **1987**; 262: 10098-10103.
59. Di Minno G, Davi G, Margaglione M, et al. Abnormally high thromboxane biosynthesis in homozygous homocystinuria. Evidence for platelet involvement and probucol-sensitive mechanism. *J Clin Invest* **1993**; 92: 1400-1406.
60. Lentz SR, Sadler JE. Inhibition of thrombomodulin surface expression and protein C activation by the thrombogenic agent homocysteine. *J Clin Invest* **1991**; 88: 1906-1914.
61. Tsai JC, Perrella MA, Yoshizumi M, et al. Promotion of vascular smooth muscle cell growth by homocysteine: a link to atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* **1994**; 91: 6369-6373.
62. Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G, et al. Atherosclerotic cardiovascular disease risks in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* **2000**; 58: 353-362.