



Anemia, hipertrofia ventricular izquierda y riesgo cardiovascular en la insuficiencia renal

E. Verde Moreno

Servicio de Nefrología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

La patología cardiovascular constituye la primera causa de morbi-mortalidad en los pacientes con Insuficiencia Renal Crónica (IRC) en los países desarrollados^{1,2}. Aunque la mayor parte de los datos han sido obtenidos de Registros de pacientes en tratamiento sustitutivo existen estudios observacionales en los cuales queda patente el incremento de la morbi-mortalidad en etapas previas de la insuficiencia renal³. Estos hechos sugieren que el desarrollo de la enfermedad cardiovascular tiene lugar precozmente en la evolución de la IRC, y se ve agravada como consecuencia de la progresión de esta. Así ha sido confirmado por Levin⁴ quien ha demostrado el incremento de la prevalencia de hipertrofia ventricular izquierda (HVI) en relación con el deterioro progresivo de la función renal. Asimismo, una reciente extensión del estudio Framingham con una serie de 6.233 pacientes seguidos durante 15 años probó cómo los pacientes con IRC leve-moderada presentaban un riesgo notablemente superior de sufrir patología cardiovascular que aquellos con función renal normal³.

Precisamente es esta progresión conjunta de patología cardiovascular y deterioro renal la que permite explicar la situación en la que los pacientes comienzan programa de diálisis, destacando notablemente la elevada prevalencia de hipertrofia ventricular izquierda.

Los determinantes de la enfermedad cardiovascular en la población con insuficiencia renal son múltiples y muy frecuentes. Por un lado encontramos aquellos factores de riesgo comunes a la población general (edad, sexo, hipertensión arterial, tabaco, diabetes, dislipemia...). Sin embargo, en los últimos años se han dirigido grandes esfuerzos al conocimiento de aquellos factores específicos de estos pacientes, y que permiten en parte explicar las diferencias en la morbi-mortalidad cardiovascular. Entre estos nos encontramos con la anemia, los trastornos del metabolismo fosfocálcico, u otros de más reciente objeto de estudio, como los fenómenos inflamatorios, los AGEs (advanced glycation end-products), y sin olvidar el papel que la propia uremia puede jugar⁵.

HIPERTROFIA VENTRICULAR IZQUIERDA

La hipertrofia ventricular izquierda constituye, como ya se ha comentado, una de las patologías más prevalentes entre los pacientes con insuficiencia renal. Su desarrollo, con predominio de la dilatación (excéntrica) o en el incremento del espesor parietal (concéntrica), se inicia como un mecanismo compensatorio cardíaco ante una sobrecarga de volumen o de presión en fases precoces de esta, y progresa de forma paralela a la evolución de la IRC, con una parcial regresión tras el trasplante renal.

Son múltiples los factores etiopatogénicos que en los pacientes con IRC determinan el desarrollo de HVI⁶. La sobrecarga de presión, determinada por la hipertensión arterial, la aterosclerosis o la existencia de una estenosis aórtica secundaria a la calcificación valvular, condiciona un incremento del espesor parietal, lo que caracteriza la HVI de tipo concéntrico.

Por otra parte la retención hidrosalina, la existencia de una fístula arteriovenosa como acceso vascular para hemodiálisis o la anemia, son factores asociados a la génesis de HVI de tipo excéntrico por sobrecarga de volumen.

El incremento de la trama fibrosa intermiocárdica, el engrosamiento de las paredes arteriolares intramiocárdicas y la reducción de la densidad capilar son las principales características histológicas de este tipo de HVI maladaptativa, lo que determina la disminución de la perfusión miocárdica, reducción de la compliance ventricular y trastornos en la conducción eléctrica cardíaca. Todo ello se traduce clínicamente en un incremento en la frecuencia de cardiopatía isquémica, arritmias malignas y de episodios de insuficiencia cardíaca, entidades asociadas a una elevada mortalidad^{7,8}.

ANEMIA E HIPERTROFIA VENTRICULAR IZQUIERDA

Uno de los principales determinantes del desarrollo de la HVI en los pacientes con IRC es la ane-

mia. La anemia, producida en la insuficiencia renal por un déficit e inadecuada producción de eritropoyetina, se ha asociado a una elevada mortalidad en esta población⁹. Esta se ha relacionado con la génesis de HVI y dilatación ventricular entre los pacientes con insuficiencia renal y en diálisis, que a su vez se relacionan con la aparición de insuficiencia cardíaca «de novo» y de muerte en esta población⁸.

Son ya múltiples los estudios que han analizado el papel de la corrección parcial de la anemia con r-HuEPO sobre las alteraciones morfológicas y funcionales ventriculares, especialmente sobre la HVI, en pacientes en diálisis, demostrando en su mayoría una tendencia a la normalización, aunque nunca de forma completa¹⁰⁻¹². Asimismo, los conflictos bélicos internacionales permitieron demostrar como la interrupción del tratamiento determinaba un nuevo incremento en los valores de masa ventricular izquierda, correlacionando de forma definitiva el papel de la anemia y su corrección sobre la HVI. Sin embargo, resulta llamativo que todos los estudios publicados demuestran la imposibilidad de normalizar la masa ventricular, probablemente en relación al origen multifactorial de la HVI, y por otro lado a la instauración de un daño irreversible desarrollado durante años, antes incluso de que el paciente precise depuración extrarrenal. Así lo prueba un reciente estudio llevado a cabo en 446 pacientes en situación de prediálisis (CCr medio 36 ml/min), no tratados con r-HuEPO, en los que se observó como la prevalencia de HVI se incrementaba conforme la insuficiencia renal progresaba y la hemoglobina descendía⁴. Asimismo en este estudio, después de seguir durante 12 meses a estos pacientes, se observó como a pesar de no encontrarse variaciones en la función renal durante este período la masa ventricular izquierda se incrementó en aquellos pacientes en los que la hemoglobina disminuía.

Los estudios que han analizado el papel de la normalización del hematocrito sobre la HVI tampoco han sido capaces de demostrar la regresión completa de esta. El *Estudio Canadiense de Normalización de la hemoglobina* llevado a cabo en pacientes en hemodiálisis sin cardiopatía sintomática conocida¹³ se puede observar como a pesar de normalizar el hematocrito no se obtuvo ningún beneficio en el índice de masa ventricular izquierda respecto a los pacientes en los que la anemia se corregía parcialmente, aunque si se observaban cambios en la geometría ventricular, con una mayor frecuencia de dilatación miocárdica en los pacientes más anémicos. Este estudio, junto con otros demostraría, la ausencia de beneficio de la normalización de la hemoglobina en pacientes con alteraciones miocárdicas

establecidas. Queda por establecer si la toma de estas medidas en fases más precoces permitiría la evolución de la miocardiopatía urémica.

Parece por tanto que las medidas encaminadas a evitar el desarrollo y progresión de la enfermedad cardiovascular deben tomarse precozmente. Para ello debemos intentar corregir aquellos factores de riesgo modificables en etapas tempranas de la insuficiencia renal, como puede ser el control estricto de la tensión arterial, el tratamiento de la dislipemia o la corrección de la anemia.

Desde hace una década es ya reconocida la eficacia en la corrección de la anemia de la r-HuEPO en pacientes prediálisis. Sin embargo, hasta la actualidad no existe una suficiente experiencia que demuestre que el tratamiento precoz de la anemia con r-HuEPO permita frenar o revertir el desarrollo de trastornos miocárdicos, principalmente la HVI. La extrapolación de los resultados obtenidos en pacientes en diálisis permitiría concluir que la hipótesis anterior es cierta, y lo que es más importante mejoraría el pronóstico vital de los pacientes. Recientemente un estudio publicado por Fink y cols.¹⁴ demuestra como el uso de r-HuEPO en pacientes prediálisis mejora la supervivencia de esta población cuando comienza tratamiento de depuración extrarrenal, hecho este especialmente significativo entre aquellos con una adecuada respuesta a la r-HuEPO.

Hasta la actualidad solo son dos los trabajos publicados que analizan el papel de la corrección de anemia con r-HuEPO en la etapa prediálisis sobre la HVI^{15,16}. Estos estudios demuestran la reducción del índice de masa ventricular con el incremento de la hemoglobina sin efectos nocivos sobre la tensión arterial ni sobre la función renal. El primero de ellos, publicado por Portolés y cols.¹⁵ incluyó 11 pacientes con insuficiencia renal en etapa prediálisis demostrando después de 6 meses de seguimiento el significativo descenso de la masa ventricular izquierda en relación con el incremento de la hemoglobina determinado por el tratamiento con r-HuEPO. Inicialmente se pudo observar una «normalización» de los parámetros hemodinámicos, con un descenso del gasto cardíaco, objetivándose la disminución de la masa ventricular en una fase más tardía, tras 6 meses de tratamiento. No se encontraron cambios en la tensión arterial durante el estudio lo que prueba el papel independiente de anemia en la génesis de la HVI y el papel beneficioso de su corrección con r-HuEPO en la normalización de la masa ventricular.

El otro estudio ha sido publicado recientemente por Hayashi y cols.¹⁶ correlacionando también, en una serie de 9 pacientes, la corrección de la ane-

mia con la disminución de la masa ventricular izquierda, poniéndose de manifiesto los beneficios de una normalización del hematocrito sobre la HVI, con la práctica regresión de la misma.

Aunque los resultados de ambos estudios resultan bastante demostrativos del papel beneficioso del tratamiento con r-HuEPO en la regresión de la HVI el escaso número de pacientes incluidos en estas series hace necesario hacer necesaria la realización de otros estudios. Con esta finalidad se desarrolló el «*Estudio Español de la Anemia y la Hipertrofia Ventricular Izquierda en Pacientes Prediálisis*» cuyos resultados definitivos serán próximamente publicados.

En conclusión, la hipertrofia ventricular izquierda presenta una elevada prevalencia entre los pacientes con insuficiencia renal crónica, siendo la anemia uno de los principales factores asociados a su desarrollo y progresión. Esta determina una hipertrofia ventricular izquierda de tipo predominantemente excéntrico, permitiendo el tratamiento con r-HuEPO una corrección parcial de la misma, algo que sería deseable se tradujera en la reducción de la mortalidad cardiovascular de esta población.

BIBLIOGRAFÍA

1. Valderrábano F, Berthoux FC, Jones EHP, Mehls O: Report on management of renal failure in Europe, XXV, 1994. End stage renal disease and dialysis report. *Nephrol Dial Transplant* 11 (Supl. 1): 2-21, 1996.
2. United States Renal Data System 2000 (USRDS): Annual Report, 1996-1998.
3. Culleton BF, Larson MG, Wilson PWF, Evans JC, Parfrey PS, Levy D: Cardiovascular disease and mortality in a community - based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int* 56: 2214-2219, 1999.
4. Levin A, Thompson CR, Ethier J, Carlisle E, Tobe S, Mendelssohn D, Burgess E, Jindall K, Barret B, Singer J, Djurdjev O: Left ventricular mass index increase in early renal disease: impact of decline in hemoglobin. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 125-134, 1999.
5. Locatelli F, Bommer J, London GM, Martín-Malo A, Wanner C, Yaqoob M, Zoccali C: Cardiovascular disease determinant in chronic renal failure: clinical approach and treatment. *Nephrol Dial Transplant* 16: 459-468, 2001.
6. London G: Pathophysiology of cardiovascular damage in the early renal population. *Nephrol Dial Transplant* 16 (Supl. 2): 3-6, 2001.
7. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent JM, Martin CJ, Murray DC, Barre PE: Outcome and risk factors of ischemic heart disease in chronic uremia. *Kidney Int* 49: 1428-1434, 1996.
8. Harnett JD, Foley RN, Kent GM, Barre PE, Murray DC, Parfrey PS: Congestive heart failure in dialysis patients: prevalence, incidence, prognosis and risk factors. *Kidney Int* 47: 884-890, 1995.
9. Ma JZ, Ebben J, Xia H, Collins AJ: Hematocrit level and associated mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 10: 610 - 619, 1999.
10. Macdougall IC, Lewis NP, Saunders MJ, Cochlin DL, Davies ME, Hutton RD, Fox KA, Coles GA, Williams JD: Long-term cardiorespiratory effect of amelioration of renal anaemia by erythropoietin. *Lancet* 335: 489-493, 1990.
11. Pascual J, Teruel JL, Moya JL, Liaño F, Jiménez Mena M, Ortuño J: Regression of left ventricular hypertrophy after partial correction of anemia with erythropoietin in patients on hemodialysis: a prospective study. *Clin Nephrol* 35: 280-287, 1991.
12. Jeren-Strujic B, Raos V, Jeren T, Horvatin-Godler S: Morphologic and functional changes of left ventricle in dialyzed patients after treatment with recombinant human erythropoietin. *Angiology* 51: 131-139, 2000.
13. Foley RN, Parfrey PS, Morgan J, Barre PE, Campbell P, Cartier P, Coyle D, Fine A, Handa P, Kingma I, Lau CY, Levin A, Mendelssohn D, Muirhead N, Murphy B, Plante RK, Posen G, Wells GA: Effect of hemoglobin levels in hemodialysis patients with asymptomatic cardiomyopathy. *Kidney Int* 58: 1325-1335, 2000.
14. Fink JC, Blahut SA, Reddy M, Light PD: Use of erythropoietin before the initiation of dialysis and its impact on mortality. *Am J Kidney Dis* 37: 348-355, 2001.
15. Portolés J, Torralbo A, Martín P, Rodrigo J, Herrero JA, Barrientos A: Cardiovascular effects of recombinant Human Erythropoietin in predialysis patients. *Am J Kidney Dis* 29: 541-548, 1997.
16. Hayashi T, Suzuki A, Shoji T, Togawa M, Okada N, Tsubakihara Y, Imai E, Hori M: Cardiovascular effect of normalizing the hematocrit level during erythropoietin therapy in predialysis patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 35: 250-256, 2000.