



Revista de nefrología, diálisis y trasplante

ISSN: 0326-3428

ISSN: 2346-8548

asodial@linea.com.ar

Asociación Regional de Diálisis y Trasplantes Renales de
Capital Federal y Provincia de Buenos Aires
Argentina

Inserra, Felipe; Castellaro Bello, Carlos
La vasculatura sistémica en la enfermedad renal crónica. Primera parte
Revista de nefrología, diálisis y trasplante, vol. 39, núm. 04, 2019, Octubre-, pp. 279-290
Asociación Regional de Diálisis y Trasplantes Renales de Capital Federal y Provincia de Buenos Aires
Argentina

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=564263083008>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica Redalyc
Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso
abierto

ARTÍCULO DE REVISIÓN

LA VASCULATURA SISTÉMICA EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA. PRIMERA PARTE

SYSTEMIC VASCULATURE IN CHRONIC KIDNEY DISEASE. FIRST PART

Felipe Inserra^{1,2}, Carlos Castellaro Bello^{2,3}

1) Grupo de Trabajo Hipertensión Arterial y Daño Vascular, Sociedad Argentina de Nefrología, Buenos Aires, Argentina

2) Maestría de Mecánica Vascular e Hipertensión Arterial, Universidad Austral, Buenos Aires, Argentina

3) Sección Nefrología, Departamento de Medicina Interna, Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas Norberto Quirno (CEMIC), Buenos Aires, Argentina

Rev Nefrol Dial Traspl. 2019; 39 (4): 279-90

RESUMEN

La relación corazón-riñón concentra especial interés entre la población médica, dado que su interacción es de alto impacto sobre la salud, y su relación es amplia y compleja. La enfermedad renal crónica genera cambios en la estructura y función vascular de gran repercusión hemodinámica. El endurecimiento arterial producto de la inflamación vascular genera cambios en el acoplamiento ventrículo/arterial con la consecuente alteración en la perfusión tisular y en el trabajo ventricular izquierdo.

La insuficiencia renal crónica genera la activación de una cascada inflamatoria responsable de la alteración del endotelio y el aumento del tono/grosor de la capa media arterial.

Paralelamente, el desbalance autonómico, la acumulación de mediadores pro inflamatorios y pro fibróticos, colaboran también en la alteración de la estructura y función vascular. En la modificación de las propiedades mecánicas del sistema arterial, encontramos un mecanismo fundamental de alteración en la perfusión tisular, en particular de los lechos de baja resistencia como cerebro y riñón, siendo responsables de deterioro cognitivo y progresión del daño renal. El aumento de la postcarga del ventrículo

izquierdo genera aumento del trabajo ventricular con el consiguiente desarrollo de hipertrofia e insuficiencia.

El propósito de este artículo es realizar una revisión de los procesos descriptos, integrarlos en una lógica fisiopatológica y proveer una idea clara del impacto de la enfermedad renal crónica en el daño cardiovascular.

PALABRAS CLAVE: síndrome cardio-renal; enfermedad renal crónica; función cardiovascular; función renal; arterias

ABSTRACT

The heart-kidney relation generates special interest among the medical population given that this interaction has a strong impact on health and is wide and complex. Chronic kidney disease causes changes in the vascular structure and function with a major hemodynamic repercussion. Arterial hardening resulting from vascular inflammation produces changes in the ventricular-arterial coupling and, as a consequence, the alteration of tissue perfusion and left ventricle function. Chronic renal failure activates an inflammatory cascade which generates endothelium alteration and increases

the tone/thickness of the artery medial layer.

At the same time, the autonomic imbalance and the accumulation of pro-inflammatory and profibrotic mediators also contribute to the alteration of vascular structure and function. Among the changes in the mechanical properties of the artery system, a fundamental mechanism of tissue perfusion is found, particularly, in low-resistance beds such as the brain and kidney, responsible for cognitive deterioration and kidney damage progression. Increased left ventricular afterload causes higher ventricular work leading to hypertrophy and failure.

The aim of this article is to make a revision of the processes described, integrate them into a physiopathological logic and give a clear idea of the impact of CKD upon cardiovascular damage.

KEYWORDS: cardiorenal syndrome; chronic kidney disease; cardiovascular function; renal function; arteries

INTRODUCCIÓN

Rol de la lesión vascular en la interacción entre la enfermedad renal y cardíaca

Entre los riñones y el aparato cardiovascular existe una fuerte complementación funcional, sustentada en una amplia y comprobada interacción, que ha adquirido progresiva notoriedad. Numerosas evidencias provenientes del seguimiento de poblaciones muestran claramente que los eventos renales y cardíacos están fuertemente asociados. Estas evidencias incluyen variadas situaciones clínicas donde se desarrollan, en simultáneo, lesiones estructurales (tisulares, celulares y subcelulares) junto a deterioro funcional progresivo de ambos órganos. Esta vinculación se hace particularmente evidente cuando nos referimos a procesos crónicos. La interacción evolutiva funcional ha sido denominada síndrome cardio-renal, particularmente los tipos 2 y 4 de la descripción inicialmente hecha por el Dr. Claudio Ronco⁽¹⁾ que refieren a procesos crónicos; también se conoce esta interacción como “link” cardio-renal.⁽²⁾ Los

conceptos histopatológicos y fisiopatológicos involucrados, incluyendo los gráficos y figuras diseñadas para su mejor comprensión, resaltan el protagonismo de los riñones y el corazón como los órganos centralmente implicados. Las referidas elaboraciones conceptuales, sin embargo, no hacen una clara referencia al rol que la estructura de los grandes vasos y de la microcirculación desempeñan en dichos procesos, más bien las mismas parecen quedar relegadas a un papel secundario. Describir el proceso de la lesión vascular en la enfermedad renal crónica (ERC) y el lugar preponderante que, una vez establecida, juega en la interacción de las lesiones tisulares y en la progresión del síndrome cardio-renal, es el objetivo principal del tema que desarrollaremos en estos artículos.

El remodelado que los vasos, particularmente el que las arterias (de pequeño, mediano y gran calibre) sufren, es un determinante esencial no solo para el desarrollo de la lesión del miocardio y su consecuente deterioro funcional, sino también de la magnitud y velocidad con la que los riñones se dañan y su función cae.⁽³⁾ En los pacientes con ERC, la injuria vascular es temprana y severa, así como su impacto sobre la lesión y funcionalidad de diversos órganos.⁽⁴⁻⁵⁾ Es por ello que, desde el punto de vista del daño vascular, padecer ERC significa ser portador del factor de riesgo más importante de todos, representando un riesgo relativo de lesión muy superior al resto de los factores de riesgo cardiovascular, superando muchas veces a la suma de todos los factores de riesgo restantes en conjunto. Si imaginásemos una situación clínica que pueda ser el paradigma de la enfermedad vascular acelerada, la ERC representa el ejemplo ideal. Tanto es así que diez años de vida con ERC moderada o avanzada pueden, desde el punto de vista vascular, representar de 20 a 40 años de la vida de individuos sin enfermedad renal.

DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA A LA LESIÓN VASCULAR

El viaje de la sangre a través del sistema arterial tiene como objetivo esencial la perfusión

y oxigenación de los tejidos periféricos. En condiciones normales, la bomba cardíaca descarga el volumen sistólico (VS) de sangre que es recibido por las arterias elásticas de gran calibre, fundamentalmente la aorta, donde aproximadamente un 50 % de dicho VS es contenido gracias a la distensibilidad de sus paredes, fenómeno conocido como amortiguación. El 50 % restante del VS continúa su camino hacia las arterias periféricas. Al recuperar la aorta, cuando esta sana, su calibre inicial mediante su capacidad elástica, envía el volumen retenido hacia adelante, permitiendo transformar entonces el flujo arterial de pulsátil en continuo. A nivel distal, las arterias tienen un componente estructural mayormente muscular, e influenciado por factores neurales y hormonales, que regulan en condiciones “normales” al sistema arterial, y permiten adaptarlo a diferentes situaciones, posiciones y circunstancias fisiopatológicas.

Este sistema “regulable”, va perdiendo eficacia como resultado del envejecimiento normal y otras situaciones que hacen que la distensibilidad arterial disminuya, perdiéndose progresivamente las propiedades elásticas del vaso. De hecho, la vida media de la elastina, principal responsable de la elasticidad de la aorta, es medible en años; la distensión intermitente de la aorta, con cada latido y durante toda la vida, causa la fatiga de la elastina y su posterior fractura.⁽⁶⁾ En este escenario, se produce la acumulación de un colágeno distinto al inicial y de otras sustancias, como consecuencia del proceso reparativo; ello finaliza con la pérdida de la distensibilidad de las arterias elásticas.⁽⁶⁻⁷⁾ Cuando ésta pérdida de distensibilidad arterial, o su opuesto, un aumento de la rigidez arterial, evoluciona más rápido de lo esperable por el envejecimiento normal, estamos ante un estado de envejecimiento vascular acelerado o EVA (early vascular aging, por sus siglas en inglés). Existen ciertas alteraciones metabólicas o enfermedades que hacen que este fenómeno de envejecimiento de las arterias se acelere y aparezca en etapas más tempranas o con mayor severidad; la enfermedad renal es el ejemplo más frecuente y representativo de este

fenómeno.

Durante el desarrollo y progresión de la ERC ocurre una merma de la capacidad amortiguadora del VS al reducirse la distensibilidad aórtica, lo que traerá como consecuencia un aumento exagerado de la presión sistólica (PS) y una caída de la presión diastólica (PD).

Al tener una aorta rígida se produce la pérdida de esta segunda bomba o “segundo corazón” (consecuencia de la falta de contracción elástica de una aorta distensible), con la consecuente caída del volumen de sangre contenido en ella luego de la sístole. Esto hace que aumente mucho la pulsatilidad de los vasos y también en los tejidos irrigados por ellos, debido a que en estas condiciones el VS ya no es amortiguado, continua hacia la periferia, y aumenta la presión que ejerce sobre la pared vascular. Es por eso que se registra un aumento de la PS, mientras que en diástole, al no existir una segunda bomba que expulse parte de la sangre, la circulación tiende a ser menos continua, lo que constituye una de las explicaciones de porqué en diástole la presión arterial tiende a ser más baja y la pulsatilidad o presión de pulso (PP) aumenta. Esto último, consecuencia de la rigidez de los grandes vasos, es de fácil medición en la consulta, cuando se mide la PA, siendo la PP la diferencia entre PS y PD.

El aumento de la velocidad de la onda del pulso (VOP), que es la velocidad por la que viaja la onda del pulso por la pared de las grandes arterias hasta las bifurcaciones arteriales, es considerada actualmente como el estándar de oro para la medición de la rigidez arterial y un marcador independiente de eventos cardiovasculares (ECV).⁽⁸⁻⁹⁾

El aumento de la PS trae como consecuencia un aumento de la postcarga, con mayor trabajo del ventrículo izquierdo (VI) y el consiguiente incremento en el consumo de oxígeno (O_2) por parte del miocardio. Con el tiempo, esto se traduce en hipertrofia ventricular izquierda (HVI) e insuficiencia cardíaca (IC).

Además del aumento de la postcarga por la PS, existe otro fenómeno fisiológico que al alterarse aumenta el trabajo miocárdico; se trata

del aumento de la velocidad con la que llega la llamada reflexión de la onda pulso. En condiciones fisiológicas, la onda llamada incidente, generada a partir de la descarga sistólica, se propaga a través del sistema arterial hasta los puntos de reflexión. Estos sitios son las bifurcaciones arteriales o las regiones de mayor cambio de los componentes viscoelásticos de la pared arterial. Allí, se genera, entonces, una onda reflejada que regresa durante la diástole, en sentido contrario, y que se suma a la nueva onda incidente, dando lugar a los componentes de la onda de pulso. (**Figura 1 a**)

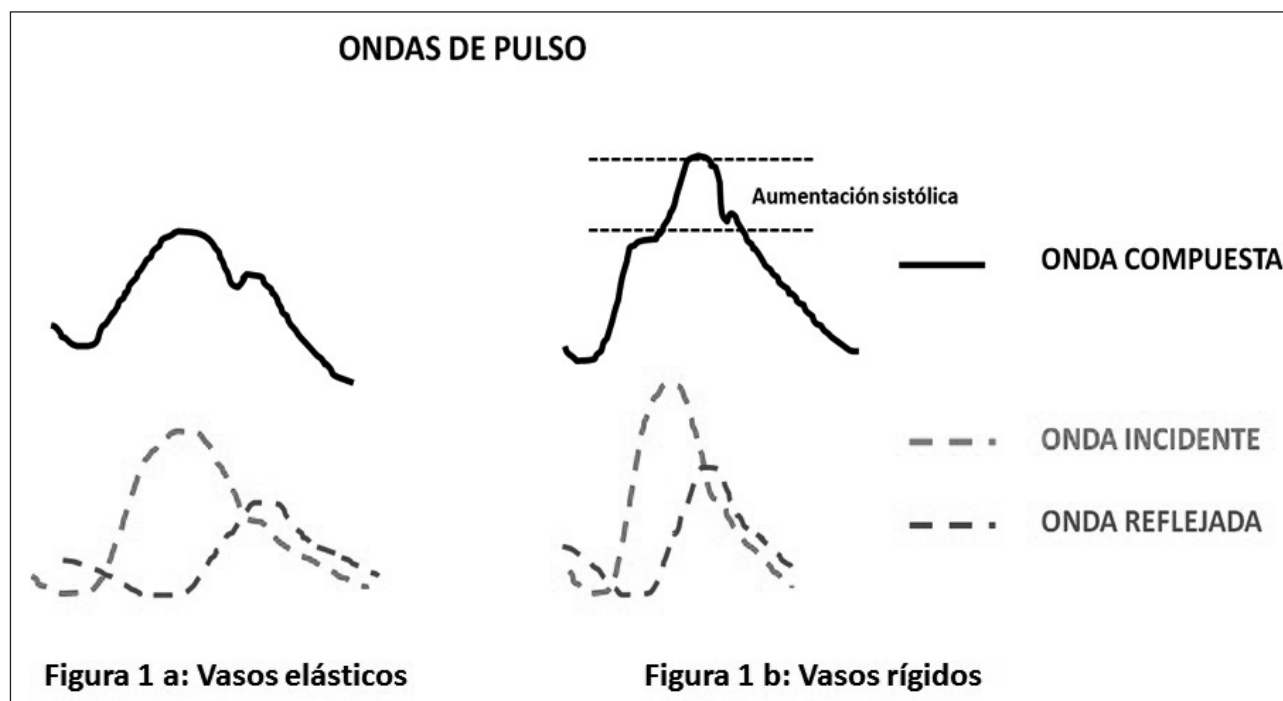
En situaciones de aumento de la rigidez arterial, como ocurre en la IRC a través de los mecanismos a describir en esta revisión, la reflexión se produce más precozmente, y llega prematuramente sumándose a la nueva onda incidente, generando un fenómeno que se denomina aumento de la aórtica exagerada (**Figura 1 b**). Este incremento de la presión aórtica central (PAC) contribuye al mayor trabajo del VI, siendo otro de los responsables del desarrollo de HVI e IC.

La relación entre el deterioro funcional renal y la presión aórtica central (PAC) es directa, por

ello, a mayor PAC, mayor deterioro de la función renal.⁽¹⁰⁾ O sea, el aumento de la rigidez arterial (representada por el aumento de la VOP) suele asociarse a aumento de la PS, con el consiguiente sobreesfuerzo del VI. El aumento de la VOP y de la rigidez vascular “apura” la reflexión de la onda del pulso, generando un incremento de la presión aórtica que aumenta aún más la PAC, y por ende, el esfuerzo contráctil del VI.

Paralelamente, la elevada pulsatilidad en los tejidos, producto del aumento de la rigidez arterial y la mayor PP, altera la microcirculación, en particular la del cerebro y de los riñones, ya que ambos se caracterizan por ser sistemas de alto flujo (reciben un volumen alto de sangre) y baja resistencia. Las consecuencias obvias de estos hechos serán: el desarrollo o aceleración de los trastornos cognitivos y del deterioro funcional renal.⁽¹¹⁾ O sea, el EVA es una consecuencia de los factores de riesgo cardiovasculares (FRCV), incluyendo la ERC, y es causa de eventos cardiovasculares (ECV).⁽¹²⁻¹⁴⁾ A su vez, favorece y acelera el daño de diversos tejidos, acentuando el deterioro funcional habitual, incluso la función renal.

Figura 1a y b. Cambios en la onda de pulso por efecto de la rigidez vascular



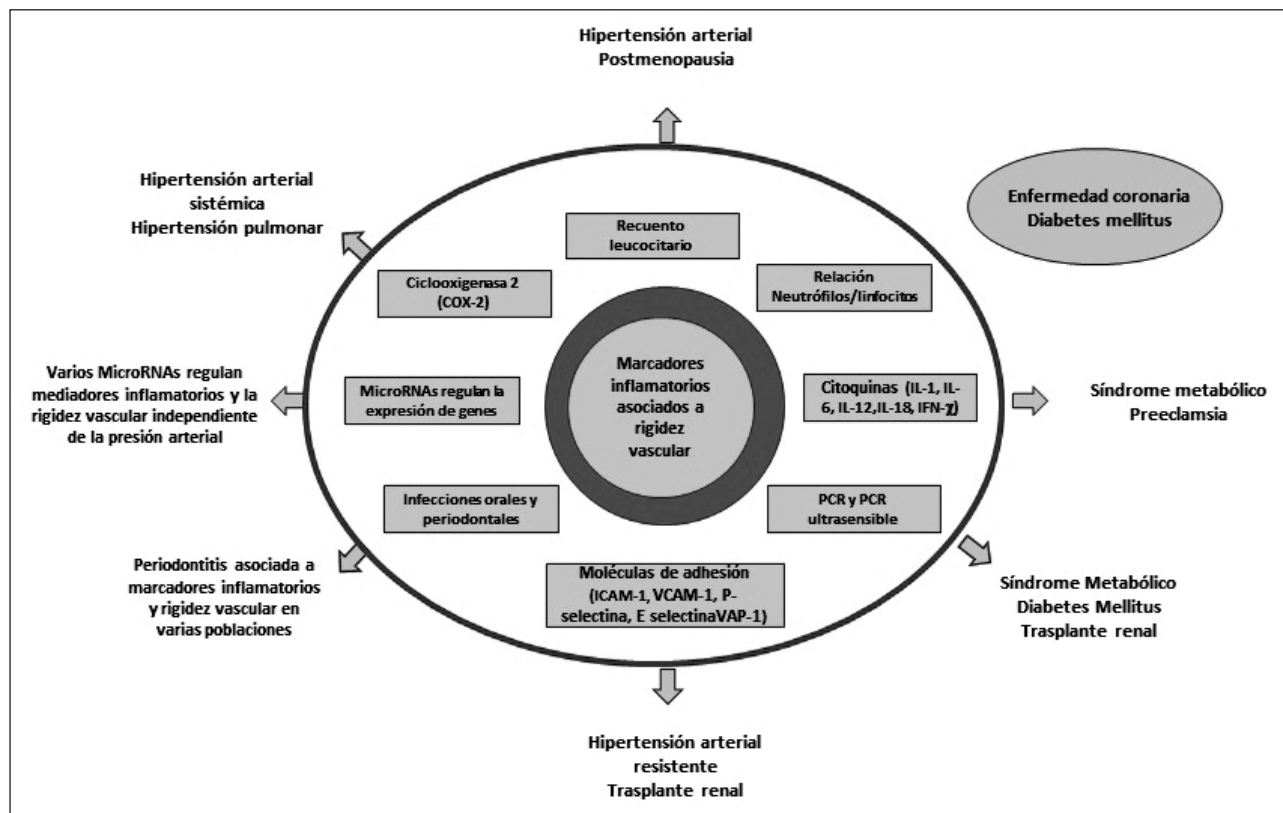
Asociación entre inflamación y rigidez arterial

Las diferentes injurias tisulares asociadas a los FRCV generan inflamación por diversas vías, que no es más que la respuesta protectora del organismo en el intento de controlar la causa.

La respuesta inflamatoria a los estresores

actúa sobre el endotelio y el músculo liso vascular, siendo los marcadores inflamatorios, herramientas de predicción de ECV.⁽¹⁵⁻¹⁷⁾ La **Figura 2** resume los principales mecanismos inflamatorios, que han mostrado en variadas situaciones clínicas estar asociados a rigidez vascular.

Figura 2. Marcadores inflamatorios asociados a rigidez vascular



La asociación entre inflamación crónica y enfermedad de la pared arterial es compleja y multifacética.⁽¹⁸⁾ Inicialmente, la circulación de los mediadores inflamatorios favorece la migración de leucocitos hacia el interior de la pared arterial.⁽¹⁹⁾ La activación de los macrófagos, por diferentes factores, que incluyen las alteraciones metabólicas y sustancias como catecolaminas y los componentes del SRAA, se asocia a la liberación de citoquinas y especies reactivas de oxígeno (ROS), que amplifican la reacción inflamatoria. La transformación posterior de dichos macrófagos en células espumosas predispone a la necrosis de las mismas, constituyéndose en un estímulo inflamatorio, mayor con la creación del núcleo

necrótico, que condiciona la aparición de lesión vascular avanzada.⁽²⁰⁾

Esta cascada inflamatoria altera la función del endotelio y de las propiedades mecánicas de la arteria.⁽¹⁷⁾ Las células endoteliales disminuyen la producción habitual de óxido nítrico (ON) y aumentan la de endotelina (E1), favoreciendo la rigidez arterial. Esta rigidez arterial, a su vez, altera aún más al endotelio generando un círculo vicioso, que será la principal responsable de los eventos ulteriores.⁽²¹⁻²²⁾

Paralelamente al aumento de la rigidez arterial, generada por la disfunción endotelial, este endotelio disfuncionante se activa, transformando sus células en productoras de

mediadores proinflamatorios, que favorecen la expresión de las moléculas de adhesión, la producción de MCP-1 y la activación de citoquinas.^(15,23-24) Las células dendríticas y los linfocitos T tienen un rol importante en la síntesis de citoquinas proaterogénicas (IL-2, IL-18 e interferón gamma), responsables de la instalación y progresión de la placa aterosclerótica.⁽²⁵⁾

En síntesis, la activación del endotelio estimula la iniciación y perpetuación de la inflamación de la pared vascular, esta inflamación favorece la rigidez del vaso, al estimular la proliferación y el aumento del tono del músculo liso vascular (MLV), y su fibrosis.⁽¹⁷⁾ Todos estos mecanismos se activan en el contexto de la ERC.

Rol de la enfermedad renal crónica en el estado inflamatorio y la enfermedad vascular

La ERC, definida como la alteración estructural o funcional del riñón por más de tres meses, con implicancias sobre la salud,⁽²⁶⁾ es un estado inflamatorio crónico de bajo grado y asociado a un importante aumento de la morbilidad.⁽²⁷⁾ Existe un conjunto de factores, aportados por las enfermedades predisponentes y asociadas, que sumados a aquellos generados por la misma ERC, contribuyen a dicha inflamación mediante la producción de citoquinas, estrés oxidativo, acidosis crónica, infecciones recurrentes, alteración de microbiota, etc. Esta inflamación también es influenciada por condiciones genéticas y epigenéticas.

A su vez, el propio riñón es vulnerable a este proceso inflamatorio. Los riñones tienen una vascularización heterogénea, regulada por hormonas y moléculas vasoactivas (SRAA, prostaglandinas, endotelinas, ON, y otras), la mayoría son sintetizadas en la medula renal.⁽²⁸⁾ La inflamación sistémica favorece la cascada inflamatoria intrarrenal que se asocia a lesiones tubulares y glomerulares, y por ende, a la generación o progresión de la ERC.

La inflamación sistémica, entonces, favorece el desarrollo de IRC y entre ambas son responsables de la elevada morbilidad de estos pacientes, así como del desarrollo

del fenotipo de envejecimiento prematuro o acelerado.

A diferencia de lo que ocurre con los individuos con función renal conservada, las personas con ERC tienen un proceso de senescencia celular y envejecimiento tisular acelerado, caracterizado por EVA, inflamación persistente, pérdida de masa muscular, osteoporosis y fragilidad general temprana. El EVA en la ERC está predominantemente caracterizado por calcificaciones de la capa media de los vasos, un proceso celular derivado esencialmente de la alteración de células del músculo liso vascular y de la extensión de la calcificación vascular que está en relación con la edad vascular estimada. Es así como las arterias en la ERC son, prácticamente siempre, más viejas que la edad cronológica, esto es debido al temprano y persistente aumento del proceso inflamatorio. Dicho de otra manera, el EVA en los pacientes con ERC es parte del precio que se paga por la enorme carga alostática, consecuencia del intento de adaptación de las arterias a las repetidas injurias recibidas por los múltiples estresores que acompañan a la ERC.

La ERC se asemeja a un modelo experimental de estrés oxidativo; gran parte de los marcadores celulares (incluyendo los del ADN nuclear y mitocondrial y del ARN) y también los citoplasmáticos, tisulares y urinarios están severamente alterados. Se ha comprobado que el estrés oxidativo contribuye centralmente a la disfunción del endotelio y al proceso inflamatorio, como también a la lesión vascular aterosclerótica, al envejecimiento prematuro y a la ECV.⁽²⁹⁾ En la ERC la sobrecarga alostática, que resulta del excesivo estrés oxidativo y su consecuente inflamación, junto con una disminución de las defensas anti envejecimiento (disminución en la expresión de Klotho y de fetuina A) y el aumento de intermediarios pro envejecimiento (como la angiotensina II, la aldosterona y la hiperfosfatemia) resultan en una clara discrepancia con la edad cronológica y la edad biológica vascular.⁽³⁰⁻³¹⁾

La inflamación urémica (que también es responsable del acortamiento telomérico, de la

disfunción mitocondrial, etc.) tiene un efecto directo en la función de células y tejidos que acompañan a la enfermedad renal.⁽³²⁾ Tanto el mayor acortamiento telomérico como la disfunción mitocondrial han sido reportadas asociadas a la ERC. La alteración del número y la funcionalidad de las mitocondrias, que está documentada en gran parte de los tejidos de los pacientes con ERC, representa una alteración metabólico-energética primaria que se encuentra presente en estos pacientes desde etapas tempranas, es un componente esencial de la enfermedad y la principal fuente del aumento de producción de las especies reactivas del oxígeno, que llevan al estrés oxidativo, la inflamación y el daño vascular en estos pacientes.⁽³³⁾ La inflamación también disminuye la resistencia del cuerpo a estresores externos, condicionando un estado de mayor vulnerabilidad.⁽³⁴⁾

LAS TOXINAS URÉMICAS COMO TOXINAS VASCULARES

La hiperfosfatemia y sus consecuencias

Durante la IRC se produce un desbalance entre los inhibidores e inductores de la calcificación vascular.⁽³⁵⁾ La disminución de la excreción renal de fosfatos aumenta sus niveles y favorece la calcificación vía la activación del Toll-like receptor 4, NF-kappaB en el músculo liso vascular (MLV).⁽³⁶⁾ También, en contexto de la hiperfosfatemia, el MLV cambia su fenotipo a células de tipo osteoblásticas, vía la expresión de genes osificantes.⁽³⁷⁾ Asimismo, los fosfatos alteran la función mitocondrial, con aumento de la producción de las especies reactivas del oxígeno, activación de moléculas proinflamatorias y aumento del TNF.

La IRC también altera diferentes procesos hormonales que regulan los niveles de P, la absorción intestinal, la eliminación renal por las nefronas remanentes, y el metabolismo óseo modulado por vitamina D, fetuína, Klotho y FGF-23. En este complejo escenario, cuya descripción pormenorizada excede los objetivos de este manuscrito, se generan depósitos de calcio

que se concentran en la media vascular y en el subendotelio.

El **ácido úrico** aumenta en la IRC por la disminución en la capacidad renal de eliminarlo. Dicho ácido disminuye la actividad de la eNOS, reduciendo la producción de ON, favorece la proliferación de MLV,⁽³⁸⁻³⁹⁾ la expresión de ciclooxigenasa 2 y el aumento de la producción de ANG II. Todo esto contribuye también al aumento de la rigidez arterial.

Los productos de glicación avanzada (AGES)

Se acumulan en la IRC, en forma progresiva, aun en pacientes no diabéticos por encontrarse aumentada su producción y disminuida su eliminación. Los AGES, entre otras cosas, afectan la actividad de la eNOS,⁽⁴⁰⁾ favorecen el cambio fenotípico del MLV y el “cross-linking” del colágeno, que son los cambios en su composición que lo hacen menos distensible. También activan el NFkappaB, favoreciendo la activación de la cascada de inflamación vascular y la rigidez estructural.

Lo mismo sucede con el aumento de la dimetil arginina asimétrica (*assymetricdimethylarginina-ADMA*); también por aumento de la producción y defecto en su eliminación, que contribuye a una mayor reducción de la producción de eNOs (óxido nítrico sintetasa endotelial), con la consecuente disfunción endotelial y sus consecuencias ya descritas. El aumento de ADMA también produce estimulación simpática, inflamación, rigidez vascular e HVI.⁽⁴¹⁻⁴⁴⁾

El aumento de la endotelina-1 (E-1)

Tiene el mismo origen que el ADMA y el ácido úrico. Actúa sobre receptores antagonistas (ETa y ETb), predominando la acción del ETa, es responsable de disfunción endotelial, aumento del tono, inflamación y calcificación vascular.⁽⁴⁵⁾

Inflamación vascular en los pacientes en diálisis

El procedimiento de diálisis genera inflamación adicional que se suma a la ya descrita

y conocida de la IRC. Todas las citoquinas inflamatorias están notablemente elevadas en los pacientes en diálisis (IL-1, IL-6, IL-23, TNF alfa), así como la PCR y el fibrinógeno. La albúmina está disminuida como reactante de fase aguda.

Las infecciones frecuentes, los eventos trombóticos, la calidad del dializado y sus impurezas son un poderoso estímulo proinflamatorio. La uremia aumenta la permeabilidad intestinal a bacterias, y esto a su vez genera mayor inflamación. Las dietas indicadas en estos pacientes (bajas en potasio y fósforo) alteran la microbiota, generando una disbiosis con importante acción inflamatoria. Los pacientes en diálisis suelen tener marcadores inflamatorios muy altos, la mayoría de ellos con lesiones arteriales severas que progresan muy rápidamente.

RIGIDEZ ARTERIAL Y FUNCIÓN DEL BARORREFLEJO

El sistema barorreflejo son receptores, cuya regulación depende de los cambios de presión, y su funcionamiento adecuado posibilita una regulación inmediata de la presión arterial permitiendo que la misma se mantenga en

valores prácticamente constantes. Su buen funcionamiento depende en gran medida de la distensibilidad arterial. Las lesiones vasculares son particularmente frecuentes a nivel carotídeo y aórtico, donde se encuentran dichos receptores. La activación de los receptores requiere, además, de la buena distensibilidad arterial, la activación de los canales de K y de la bomba Na-K, **vía función** paracrina regulados entre otras sustancias por las prostaciclina.

La combinación de disfunción endotelial y rigidez arterial, produce disminución de la producción de prostaciclina y menor distensibilidad, y por ende, menor activación barorrefleja con mayor variabilidad de la presión arterial ante distintas circunstancias, siendo la más frecuente el cambio a la posición erecta. Paralelamente, como consecuencia de la IRC y de la mayor aferencia renal hacia el SNC, se agrega un aumento del tono simpático, que incrementa aún más el tono vascular, y favorece la HVI, la ECV y el aumento de mortalidad.⁽⁴⁶⁾

El aumento de ADMA, endotelina-1 y AGES evidenciados en la IRC son, en paralelo, situaciones que favorecen la mayor rigidez arterial como se muestra en la **Figura 3**.

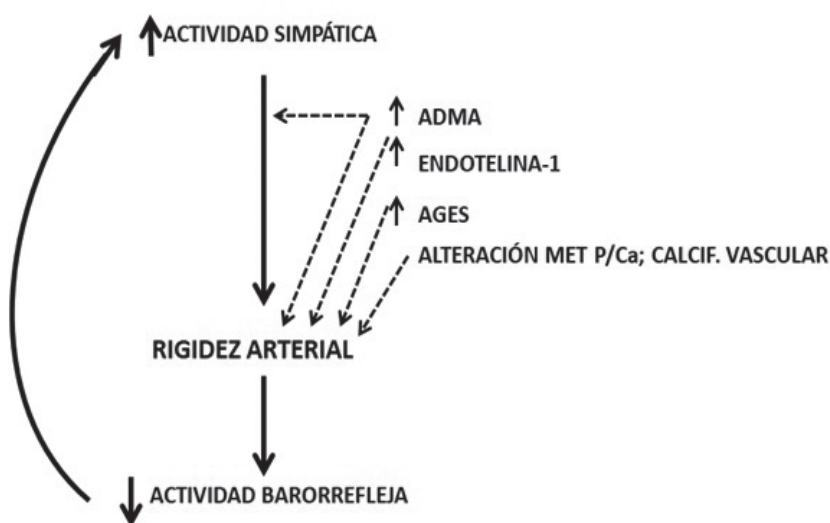


Figura 3. Principales factores que intervienen en la interacción entre actividad simpática, rigidez arterial y actividad barorrefleja

De la rigidez arterial a la disfunción miocárdica

La rigidez arterial sumada a la sobrecarga de volumen evidenciadas durante la IRC, producen disfunción miocárdica, directamente proporcional al grado de falla renal.⁽⁴⁷⁾

Este efecto miocárdico producto del aumento de la pre y post carga, también se asocia a alteraciones de la microcirculación cardíaca, la fibrosis intersticial y la activación neurohumoral miocárdica.⁽⁴⁸⁾

La disfunción ventricular más común en los pacientes renales es la falla diastólica, también conocida como falla cardíaca con función ventricular preservada, siendo éste el hallazgo ecocardiográfico más común en la IRC.⁽⁴⁹⁾

Habitualmente estos pacientes tienen otros factores de riesgo para la disfunción diastólica, como la DBT, el envejecimiento, la hipertensión arterial, las cardiomiopatías infiltrativas y la enfermedad coronaria que contribuyen a mantener/empeorar la disfunción diastólica.

Los cambios estructurales del corazón en la ERC incluyen la hipertrofia del cardiomiocito y el engrosamiento de las arterias intramurales,⁽⁵⁰⁾ como respuesta adaptativa a los cambios de volumen y presión, y finalmente, la fibrosis miocárdica por todas las acciones metabólicas y neurohumorales descriptas.

Otras situaciones, propias de la IRC, que agravan más la situación del miocardio son la sobre activación del SRAA sistémico e intrarrenal, la anemia que caracteriza a los pacientes con IRC, el déficit de vitamina D y otros mecanismos más novedosos como la activación de la vía del m-Tor, la activación de la proteína G y la activación de células T,⁽²⁾ todos ellos influyen sobre el comportamiento cardíaco. La sinergia de todos estos factores activa las vías de apoptosis y autofagia, aumenta la producción de matriz extracelular en el miocardio y condiciona la disminución de la complacencia ventricular izquierda, debido a que el tejido fibrótico predomina sobre el músculo cardíaco.

La consecuencia clínica de todos estos procesos es el corrimiento de la curva presión-

volumen hacia la izquierda, donde pequeños cambios de volumen, aumentan mucho la presión intraventricular por pérdida de la distensibilidad cardíaca, y de esa manera pueden causar congestión pulmonar. Por el contrario pequeñas depleciones de volumen pueden perjudicar el llenado ventricular izquierdo y producir un déficit del VS eyectado y generar hipotensión e inestabilidad hemodinámica.⁽⁵¹⁾

O sea, los pacientes con IRC tienen un bajo rango de tolerancia al cambio del volumen, extrapolable al peso corporal, para pasar de la sobrecarga de volumen a la hipotensión, generando aumento de las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca descompensada, aunque la función sistólica del ventrículo izquierdo aparezca preservada en un alto porcentaje de ellos.⁽⁵¹⁾

Sumado a los cambios de la estructura y función vascular dependientes de la ERC ya descriptos, se agregan los que aportan las enfermedades que frecuentemente están asociadas a la enfermedad renal, como son las lesiones y el remodelado vascular que depende de la hipertensión arterial, de la dislipidemia aterogénica, de la diabetes cuando existe y sus alteraciones metabólicas asociadas, juntos con los del envejecimiento vascular acelerado que estas patologías también generan. La descripción detallada de estos procesos excede el objetivo de esta publicación y sugerimos diversas revisiones⁽⁵²⁻⁵⁸⁾ que se ocupan extensamente de la influencia de estos factores en los cambios vasculares.

Finalmente, la **Figura 4** muestra una síntesis comprensiva con la integración de los principales mecanismos que generan las alteraciones de la vasculatura sistémica en la ERC.

Será el objetivo de un nuevo artículo, a publicar en el próximo número de esta revista, describir cuál es la mejor manera de estudiar las modificaciones vasculares de los pacientes renales, su utilidad, implicancia práctica y en que ayuda en la toma de decisiones con los pacientes.

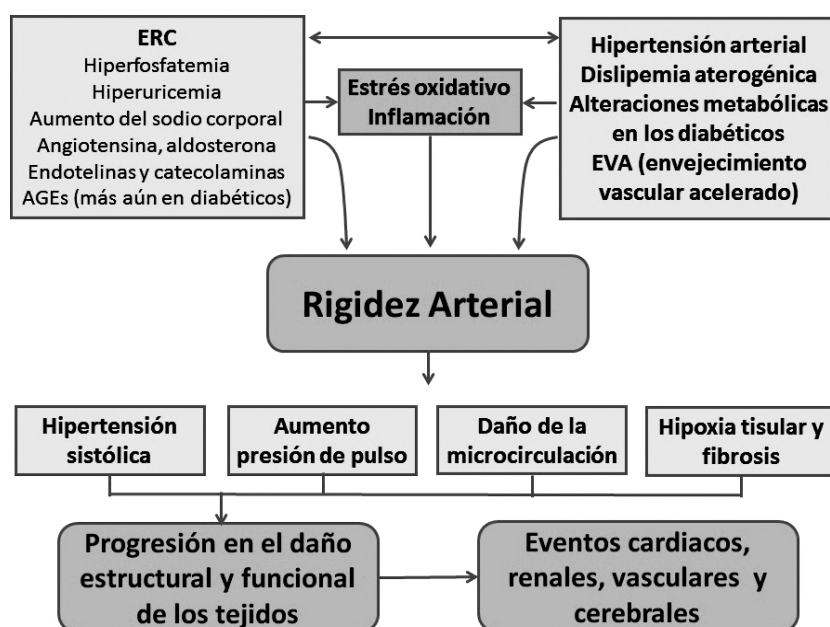


Figura 4. Principales mecanismos responsables de los cambios estructurales y funcionales de las arterias en la ERC

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(19):1527-39.
- 2) Zoccali C, Goldsmith D, Agarwal R, Blankestijn PJ, Fliser D, Wiecek A, et al. The complexity of the cardio-renal link: taxonomy, syndromes, and diseases. *Kidney Int Suppl*. 2011;1(1):2-5.
- 3) Zanolli L, Empana JP, Perier MC, Alivon M, Ketthab H, Castellino P, et al. Increased carotid stiffness and remodelling at early stages of chronic kidney disease. *J Hypertens*. 2019;37(6):1176-82.
- 4) Guerin AP, Blacher J, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation*. 2001;103(7):987-92.
- 5) Townsend RR. Arterial stiffness in CKD: a review. *Am J Kidney Dis*. 2019;73(2):240-7.
- 6) Nichols WW, O'Rourke MF. McDonald's blood flow in arteries: theoretic, experimental, and clinical principles. 4th ed. London: Arnold; New York: Oxford University Press, 1998. 564 p.
- 7) O'Rourke MF. Arterial function in health and disease. Edinburgh; New York: Churchill Livingstone, 1982. 276 p.
- 8) Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation*. 1999;99(18):2434-9.
- 9) London GM, Blacher J, Pannier B, Guérin AP, Marchais SJ, Safar ME. Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure. *Hypertension*. 2001;38(3):434-8.
- 10) Townsend RR. Arterial stiffness and chronic kidney disease: lessons from the Chronic Renal Insufficiency Cohort study. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2015;24(1):47-53.
- 11) Hughes TM, Craft S, Lopez OL. Review of 'the potential role of arterial stiffness in the pathogenesis of Alzheimer's disease'. *Neurodegener Dis Manag*. 2015;5(2):121-35.
- 12) Ziemann SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25(5):932-43.
- 13) Adel M, ELSheikh A, Sameer S, Haseeb W, ELSheikh E, Kheder L. Arterial stiffness in metabolic syndrome. *J Saudi Heart Assoc*. 2016;28(4):249-56.
- 14) Mozos I, Stoian D, Luca CT. Crosstalk between Vitamins A, B12, D, K, C, and E Status and Arterial Stiffness. *Dis Markers*. 2017;2017:8784971.
- 15) Vita JA, Keaney JF Jr, Larson MG, Keyes MJ, Massaro JM, Lipinska I, et al. Brachial artery vasodilator function and systemic inflammation in the Framingham Offspring Study. *Circulation*. 2004;110(23):3604-9.
- 16) Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105(9):1135-43.

- 17) Drechsler M, Megens RT, van Zandvoort M, Weber C, Soehnlein O. Hyperlipidemia-triggered neutrophilia promotes early atherosclerosis. *Circulation*. 2010;122(18):1837-45.
- 18) Aznaouridis KA, Stefanadis CI. Inflammation and arterial function. *Artery Res*. 2007;1(1):32-8.
- 19) Yildiz M. Arterial distensibility in chronic inflammatory rheumatic disorders. *Open Cardiovasc Med J*. 2010; 4:83-8.
- 20) Jones DP, True HD, Patel J. Leukocyte trafficking in cardiovascular disease: insights from experimental models. *Mediators Inflamm*. 2017;2017:9746169
- 21) Shirwany NA, Zou MH. Arterial stiffness: a brief review. *Acta Pharmacol Sin*. 2010;31(10):1267-76.
- 22) Avolio A, Butlin M, Liu YY, Viegas K, Avadhanam B, Lindesay G. Regulation of arterial stiffness: cellular, molecular and neurogenic mechanisms. *Artery Res*. 2011;5(4):122-7.
- 23) Lacolley P, Challande P, Regnault V, Lakatta EG, Wang M. Cellular and molecular determinants of arterial aging. En: Nilsson P, Olsen MH, Laurent S., editors. *Early vascular aging (EVA): new directions in cardiovascular protection*. Amsterdam: Elsevier, Academic Press, 2015, p. 7-14.
- 24) Smulyan H, Mookherjee S, Safar ME. The two faces of hypertension: role of aortic stiffness. *J Am Soc Hypertens*. 2016;10(2):175-83.
- 25) Hansson GK, Hermansson A. The immune system in atherosclerosis. *Nat Immunol*. 2011;12(3):204-12.
- 26) Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, Fukagawa M, Herzog CA, McCann L, et al. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what's changed and why it matters. *Kidney Int*. 2017;92(1):26-36.
- 27) 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(13):1296-305.
- 28) Damkjær M, Vafee M, Møller ML, Braad PE, Petersen H, Høilund-Carlsen PF, et al. Renal cortical and medullary blood flow responses to altered NO availability in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2010;299(6):R1449-55.
- 29) Krata N, Zagożdżon R, Foronczewicz B, Mucha K. Oxidative stress in kidney diseases: the cause or the consequence? *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2018;66(3):211-20.
- 30) Dai L, Qureshi AR, Witasz A, Lindholm B, Stenvinkel P. Early vascular ageing and cellular senescence in chronic kidney disease. *Comput Struct Biotechnol J*. 2019;17:721-9.
- 31) Hobson S, Arefin S, Kublickiene K, Shiels PG, Stenvinkel P. Senescent cells in early vascular ageing and bone disease of chronic kidney disease-a novel target for treatment. *Toxins (Basel)*. 2019;11(2): E82.
- 32) Kooman JP, Dekker MJ, Usvyat LA, Kotanko P, van der Sande FM, Schalkwijk CG, et al. Inflammation and premature aging in advanced chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2017;313(4):F938-F950.
- 33) Galvan DL, Green NH, Danesh FR. The hallmarks of mitochondrial dysfunction in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2017;92(5):1051-7.
- 34) Akchurin OM, Kaskel F. Update on inflammation in chronic kidney disease. *Blood Purif*. 2015;39(1-3):84-92.
- 35) Vervloet M, Cozzolino M. Vascular calcification in chronic kidney disease: different bricks in the wall? *Kidney Int*. 2017;91(4):808-17.
- 36) Zhang D, Bi X, Liu Y, Huang Y, Xiong J, Xu X, et al. High phosphate-induced calcification of vascular smooth muscle cells is associated with the TLR4/NF- κ B signaling pathway. *Kidney Blood Press Res*. 2017;42(6):1205-15.
- 37) Lacolley P, Regnault V, Segers P, Laurent S. Vascular smooth muscle cells and arterial stiffening: relevance in development, aging, and disease. *Physiol Rev*. 2017;97(4):1555-617.
- 38) Park JH, Jin YM, Hwang S, Cho DH, Kang DH, Jo I. Uric acid attenuates nitric oxide production by decreasing the interaction between endothelial nitric oxide synthase and calmodulin in human umbilical vein endothelial cells: a mechanism for uric acid-induced cardiovascular disease development. *Nitric Oxide*. 2013;32:36-42.
- 39) Mazzali M, Kanellis J, Han L, Feng L, Xia YY, Chen Q, et al. Hyperuricemia induces a primary renal arteriopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2002;282(6):F991-7.
- 40) Jamwal S, Sharma S. Vascular endothelium dysfunction: a conservative target in metabolic disorders. *Inflamm Res*. 2018;67(5):391-405.

- 41) Tripepi G, Mattace Raso F, Sijbrands E, Seck MS, Maas R, Boger R, et al. Inflammation and asymmetric dimethylarginine for predicting death and cardiovascular events in ESRD patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(7):1714-21.
- 42) Zoccali C, Mallamaci F, Maas R, Benedetto FA, Tripepi G, Malatino LS, et al. Left ventricular hypertrophy, cardiac remodeling and asymmetric dimethylarginine (ADMA) in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2002;62(1):339-45.
- 43) Zoccali C, Benedetto FA, Maas R, Mallamaci F, Tripepi G, Malatino LS, et al. Asymmetric dimethylarginine, C-reactive protein, and carotid intima-media thickness in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(2):490-6.
- 44) Kielstein JT, Donnerstag F, Gasper S, Menne J, Kielstein A, Martens-Lobenhoffer J, et al. ADMA increases arterial stiffness and decreases cerebral blood flow in humans. *Stroke*. 2006;37(8):2024-9.
- 45) Dhaun N, Goddard J, Webb DJ. The endothelin system and its antagonism in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(4):943-55.
- 46) Gupta A, Jain G, Kaur M, Jaryal AK, Deepak KK, Bhowmik D, et al. Association of impaired baroreflex sensitivity and increased arterial stiffness in peritoneal dialysis patients. *Clin Exp Nephrol*. 2016;20(2):302-8.
- 47) Franczyk-Skóra B, Gluba A, Olszewski R, Banach M, Rysz J. Heart function disturbances in chronic kidney disease - echocardiographic indices. *Arch Med Sci*. 2014;10(6):1109-16.
- 48) López B, González A, Hermida N, Laviades C, Díez J. Myocardial fibrosis in chronic kidney disease: potential benefits of torasemide. *Kidney Int Suppl*. 2008;(111):S19-23.
- 49) Glasscock RJ, Pecoits-Filho R, Barberato SH. Left ventricular mass in chronic kidney disease and ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(Suppl 1):S79-91.
- 50) Tyralla K, Amann K. Morphology of the heart and arteries in renal failure. *Kidney Int Suppl*. 2003;(84):S80-3.
- 51) Barberato SH, Bucharles SG, Sousa AM, Costantini CO, Costantini CR, Pecoits-Filho R. [Prevalence and prognostic impact of diastolic dysfunction in patients with chronic kidney disease on hemodialysis]. *Arg Bras Cardiol*. 2010;94(4):457-62.
- 52) Briet M, Boutouyrie P, Laurent S, London GM. Arterial stiffness and pulse pressure in CKD and ESRD. *Kidney Int*. 2012;82(4):388-400.
- 53) Chirinos JA, Segers P, Hughes T, Townsend R. Large-artery stiffness in health and disease: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(9):1237-63.
- 54) Shoji T, Abe T, Matsuo H, Egusa G, Yamasaki Y, Kashihara N, et al. Chronic kidney disease, dyslipidemia, and atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb*. 2012;19(4):299-315.
- 55) Jha JC, Ho F, Dan C, Jandeleit-Dahm K. A causal link between oxidative stress and inflammation in cardiovascular and renal complications of diabetes. *Clin Sci (Lond)*. 2018;132(16):1811-36.
- 56) Bangalore S, Fayyad R, Hovingh GK, Laskey R, Vogt L, DeMicco DA, et al. Statin and the risk of renal-related serious adverse events: Analysis from the IDEAL, TNT, CARDS, ASPEN, SPARCL, and other placebo-controlled trials. *Am J Cardiol*. 2014;113(12):2018-20.
- 57) Gajdova J, Karasek D, Goldmannova D, Krystynik O, Schovanek J, Vavrkova H, et al. Pulse wave analysis and diabetes mellitus. A systematic review. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2017;161(3):223-33.
- 58) Maloberti A, Vallerio P, Triglionone N, Occhi L, Panzeri F, Bassi I, et al. Vascular aging and disease of the large vessels: role of inflammation. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2019;26(3):175-82.

Recibido: 15 de septiembre de 2019
Aceptación final: 1° de octubre de 2019

Dr. Felipe Inserra

Grupo de Trabajo Hipertensión Arterial y Daño Vascular,
Sociedad Argentina de Nefrología, Buenos Aires, Argentina
e-mail: felipe.inserra@gmail.com