



Disfunción renal e insuficiencia cardíaca. Una relación por descubrir

Juan-Ignacio Pérez-Calvo, José-Luis Morales-Rull, Beatriz Amores-Ferreras
y José Bueno-Gómez

Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza. España.

La relación entre disfunción o insuficiencia renal (IR) e insuficiencia cardíaca (IC) se conoce desde hace décadas. A finales de la década de los ochenta se atribuía al aclaramiento de creatinina más valor informativo sobre la función cardíaca que a cualquier otro signo clínico o de laboratorio¹. En la actualidad se considera al riñón, desde un punto de vista funcional, como una parte más del sistema circulatorio². Entre ambas afirmaciones –tan hipotéticas en su momento como reales a la postre– median 2 décadas y muchos avances en el conocimiento de la fisiología humana, que han modificado de modo sustancial la percepción de la fisiopatología.

En efecto, entre ambas hay una estrecha relación. No se trata de una mera asociación casual, sino de una compleja situación clínica, con una fisiopatología específica e importantes repercusiones clínicas que merece la pena actualizar.

La relación epidemiológica entre la creatinina sérica y la mortalidad de los pacientes con IC está documentada desde hace tiempo³⁻⁵. A más creatinina sérica, mayor probabilidad de morir. Sin embargo, esta asociación

podría reflejar simplemente la coincidencia de dos enfermedades con factores de riesgo comunes y graves complicaciones derivadas, pero sin una relación de causa-efecto. Algunos factores han retrasado una percepción más precisa de esta relación. La mayoría de los estudios de intervención realizados en IC consideraban la disfunción renal como un criterio de exclusión, por lo que tienen un sesgo de selección que subestima la asociación. En segundo lugar, la utilización de la creatinina sérica como marcador de disfunción renal tiene obvias limitaciones, ya que su correlación con su aclaramiento no es precisa y está influida por la masa muscular del paciente. Finalmente, las dificultades en la correcta recogida de muestras de orina de 24 h excluyeron el aclaramiento de creatinina como método de valoración rutinaria de la función renal en pacientes con IC. La utilización de fórmulas, como la de Cockcroft-Gault o la del MDRD, para la estimación del aclaramiento de creatinina ha simplificado el estudio de la relación.

Se estima que entre el 25^{6,7} y el 70 %^{8,9} de los pacientes con IC tienen un aclaramiento de creatinina < 75 ml/min. En un reciente estudio llevado a cabo en la Clínica Mayo, se ha comprobado que durante las últimas 2 décadas la prevalencia de IR entre los pacientes hospitalizados por IC se ha incrementado de modo gradual. El aclaramiento de creatinina estimado en este grupo de pacientes ha descendido

Correspondencia: Dr. J.I. Pérez-Calvo.
Servicio de Medicina Interna.
Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.
Avda. San Juan Bosco, 15. 50009 Zaragoza. España.
Correo electrónico: jiperezc@salud.aragon.es

Recibido el 26-9-2006; aceptado para su publicación el 29-11-2006.

18 ml/min en promedio, pasando de 73 entre 1987 y 1990 a 55 ml/min en el período 1999-2002¹⁰.

En un subanálisis del estudio SOLVD, centrado en pacientes con una clase funcional II-III/IV (NYHA) y una fracción de eyección (FE) menor del 35 %, se demostró que había relación inversa entre el aclaramiento de creatinina y el riesgo relativo (RR) de hospitalización o muerte⁶. En el grupo de pacientes con aclaramiento > 70 ml/min el RR de muerte era 1,27, mientras que en el grupo con aclaramiento < 40 ml/min era 2. Además, el RR de mortalidad atribuible a IC era todavía mayor, 1,21 y 2,13 respectivamente, lo que indica claramente un efecto específico en la evolución de la propia IC.

El valor pronóstico de la IR en pacientes con IC se mantiene independientemente de que la FE esté preservada o no. En un estudio prospectivo, de cohortes que incluía a 754 pacientes (el 53 % con disfunción sistólica y el 47 % con FE preservada), seguidos durante un promedio de 926 días, McAlister et al⁸ demostraron un exceso de mortalidad de un 1 % por cada ml/min de descenso del aclaramiento de creatinina estimado, independientemente de la FE. Además, su valor pronóstico en pacientes estables se mantiene independientemente de otros marcadores reconocidos como el ANP⁷, la FE o la capacidad de esfuerzo¹¹. La relación es tan estrecha que el aclaramiento de creatinina en pacientes con IC avanzada tiene incluso mayor poder predictivo de mortalidad que la propia FE⁷. Por tanto, en pacientes con IC, la IR es más frecuente de lo esperado, tiene significado pronóstico independiente y tiene un papel causal en el incremento de la morbimortalidad, más allá de una mera asociación fortuita.

Los mecanismos postulados para justificar tal asociación son múltiples, algunos todavía especulativos. Antes de que haya una IR propiamente, la disfunción renal se comporta como un factor de riesgo vascular clásico. En un estudio prospectivo a 6 años, en 15.000 pacientes no seleccionados, se demostró que el descenso de la tasa de filtración glomerular es-

timada tenía valor predictivo de complicaciones vasculares. Así, cada descenso de 10 ml/min en el filtrado glomerular suponía un incremento de riesgo de entre el 6 y el 7 % anual para la aparición de eventos cardiovasculares en pacientes con eventos previos, o sin ellos, respectivamente¹². Aplicando diferentes modelos estadísticos, los autores comprobaron que el incremento del riesgo sigue una distribución continua, sin umbral, aunque quizá la pendiente de la curva se acentúa por debajo de los 90 ml/min de aclaramiento¹². Cuando la IR es patente, la expansión de la volemia secundaria a la incapacidad renal para mantener la homeostasis del volumen circulante produciría una dilatación de los miocitos ventriculares, que causa el proceso de remodelado cardíaco y, consiguientemente, el fallo cardíaco¹³. Existen otros mecanismos invocados en la producción de daño cardíaco en la IR. Se han propuesto los siguientes: el incremento de homocisteína, el estrés oxidativo, las partículas de colesterol remanentes, alteraciones del equilibrio coagulación/fibrinólisis, la calcifilaxia vascular, disfunción endotelial, el papel de la resistencia a la insulina y otros cuyo papel real, aunque atractivo, está por determinar^{8,12}.

No es aventurado, por tanto, afirmar que los pacientes con IC e IR configuran un grupo de especial riesgo al que hay que seguir más exhaustivamente. Pero también aplicar un tratamiento más estricto.

En el estudio HOPE¹⁴ se demostró el efecto beneficioso de ramipril en la reducción de eventos cardiovasculares y de hospitalización por IR en pacientes con disfunción renal o diabetes, sin aumento de los efectos secundarios. Sin embargo, por razones que se desconoce, hay una tendencia a emplear menos los inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (IECA), los antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA-II) y, especialmente, los bloqueadores beta en pacientes con IR⁸. Esos autores demostraron que la reducción de mortalidad a 1 año obtenida con estos fármacos es de igual magnitud en los pacientes con IC, independientemente del

aclaramiento de creatinina. Por tanto, no está justificado excluir el uso de estos fármacos en un grupo de pacientes de tan alto riesgo.

A pesar de los indudables avances conseguidos en el tratamiento de la IC, estudios epidemiológicos muy recientes demuestran que la mortalidad a corto y medio plazo de los pacientes hospitalizados por descompensación de la dolencia se ha modificado muy poco^{10,15} y la morbilidad derivada de los reingresos incluso muestra una tendencia a incrementarse. Las causas de este fenómeno son múltiples, complejas y no del todo conocidas. Se aduce que entre ellas puede tener un papel muy importante el envejecimiento

de la población, que a su vez conlleva más comorbilidades. Es en este contexto donde la disfunción renal asociada a IC cobra un interés especial. Es muy posible que un pequeño esfuerzo para el clínico, más consciente ahora de la importancia de la disfunción renal en el paciente cardíaco, se vea recompensado con una mejor respuesta al tratamiento convencional. En este sentido, debe animarse a todo médico clínico a introducir en su “repertorio” cotidiano la estimación del aclaramiento de creatinina (mediante las fórmulas clásicas) en los pacientes con IC.

No existe conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Cody RJ, Ljungman S, Covit AB, et al. Regulation of glomerular filtration in chronic congestive heart failure patients. *Kidney Int.* 1988;34:361-7.
2. Colucci WS, Braunwald E. Pathophysiology of heart failure. En: Braunwald E, editor. *Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine.* 5ª ed. Philadelphia: Saunders; 1997. p. 394-420.
3. Madsen BK, Hansen JF, Stokholm KH, et al. Chronic congestive heart failure. Description and survival of 190 consecutive patients with a diagnosis of chronic congestive heart failure based on clinical signs and symptoms. *Eur Heart J.* 1994;15:303-10.
4. Madsen BK, Keller N, Christiansen E, et al. Prognostic value of plasma catecholamines, plasma renin activity, and plasma atrial natriuretic peptide at rest and during exercise in congestive heart failure: comparison with clinical evaluation, ejection fraction, and exercise capacity. *J Card Fail.* 1995;1:207-16.
5. Feenstra J, In't Veld BA, Van der Linden PD, et al. Risk factors for mortality in users of ibopamine. *Br J Clin Pharmacol.* 1998;46:71-7.
6. Dries DL, Exner DV, Domanski MJ, et al. The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:681-9.
7. Hillege HL, Girbes AR, De Kam PJ, Boomsma F, De Zeeuw D, Charlesworth A, et al. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 2000;102:203-10.
8. McAlister FA, Ezekowitz J, Tonelli M, et al. Renal insufficiency and heart failure: prognostic and therapeutic implications from a prospective cohort study. *Circulation.* 2004;109:1004-9.
9. De Silva R, Rigby AS, Witte KK, Nikitin NP, Tin L, Goode K, et al. Anemia, renal dysfunction, and their interaction in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol.* 2006;98:391-8.
10. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, et al. Secular trends in renal dysfunction and outcomes in hospitalized heart failure patients. *J Card Fail.* 2006;12:257-62.
11. Mahon NG, Blackstone EH, Francis GS, et al. The prognostic value of estimated creatinine clearance alongside functional capacity in ambulatory patients with chronic congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:1106-13.
12. Manjunath G, Tighiouart H, Ibrahim H, MacLeod B, Salem DN, Griffith JL, et al. Level of kidney function as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:47-55.
13. Konstam MA, Rousseau MF, Kronenberg MW, Udelson JE, Melin J, Stewart D, et al. Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril on the long-term progression of left ventricular dysfunction in patients with heart failure. SOLVD Investigators. *Circulation.* 1992;86:431-8.
14. Mann JF, Gerstein HC, Pogue J, et al. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med.* 2001;134:629-36.
15. Kosiborod M, Lichtman JH, Heidenreich PA, Normand SL, Wang Y, Brass LM, et al. National trends in outcomes among elderly patients with heart failure. *Am J Med.* 2006;119:15-7.