

BENEFICIOS CARDIOVASCULARES DE LA CORRECCIÓN DE LA ANEMIA CON ERITROPOYETINA

Dra. Esther Bea Reyes

ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN LA IRC

La enfermedad cardiovascular es la causa más frecuente de morbimortalidad en la insuficiencia renal crónica severa.

La Asociación Europea de Diálisis y Transplante Renal (EDTA) presentó en 1994 una mortalidad cardiovascular global del 52,4% y exclusivamente de origen cardíaco del 40%.

Según el Instituto Nacional de la Enfermedad Cardíaca y Renal de Estados Unidos esta cifra fue del 50,9% durante el mismo año.

Debido al avance de las técnicas de diagnóstico y tratamiento de las enfermedades cardiovasculares, fundamentalmente la HTA y la cardiopatía isquémica, la mortalidad cardiovascular ha disminuido en la población general en torno al 20% en las dos últimas décadas, según datos del estudio Framingham. En las enfermedades renales y especialmente en diálisis, lejos de producirse un descenso, ha permanecido elevada con tendencia a aumentar.

Algunos autores justifican esta elevada morbimortalidad cardiovascular por el aumento de la edad y del porcentaje de pacientes diabéticos y a las múltiples condiciones de morbilidad cardiovascular al inicio de la diálisis.

Según el CORR (Canadian Organ Replacement Register) la edad es el principal determinante de la supervivencia en diálisis. La probabilidad de supervivencia a los tres años para pacientes no diabéticos oscila entre el 88 % para menores de 44 años, el 68% en pacientes de 44 a 65 años y el 36% para mayores de 65 años.

Actualmente, según diversos registros europeos y americanos, alrededor del 35% de los pacientes que inician diálisis tienen una edad superior a los 65 años y alrededor del 20% son diabéticos. Ambos porcentajes presentan una tendencia a incrementarse.

Según el registro de la EDTA, a lo largo de la última década, la incidencia de muerte cardíaca en diálisis es de cinco a 20 veces superior al de la población general. Esto es cierto para cada segmento de la población en diálisis, para ambos sexos, diferentes grupos de edad, y tanto en áreas geográficas de alto riesgo cardiovascular (UK) como en las de bajo riesgo (Italia). En pacientes diabéticos con ESRD el riesgo relativo de muerte cardíaca se multiplica por tres respecto a los diabéticos sin insuficiencia renal.

FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN LA INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

Alteración de la fisiología cardiovascular en la IRC.

Los pacientes con IRC están sometidos a una gran variedad de factores hemodinámicos y metabólicos que pueden producir alteraciones cardíacas estructurales y afectar de forma adversa a la función cardíaca.

Tanto el Transplante renal como las diversas técnicas de diálisis son capaces de mejorar muchos de los factores de riesgo cardiovascular, pero también son capaces de producir otros.

Es importante determinar la naturaleza de la enfermedad cardíaca en cada paciente con fracaso renal crónico para poder aplicar estrategias razonables de prevención y tratamiento. Los problemas más frecuentes en pacientes urémicos son:

- La Hipertrofia de ventrículo izquierdo (HVI),
- Disfunción diastólica de VI.
- Enfermedad coronaria.
- Arritmias.
- Pericarditis y/o derrame pericárdico.
- Enfermedad valvular adquirida.
- Endocarditis infecciosa.

Según un estudio realizado por el grupo de Foley y Parfrey, sobre una cohorte de inicio en tratamiento sustitutivo renal, la prevalencia de la enfermedad cardiovascular era muy alta:

- El 14,1 % tenía enfermedad coronaria diagnosticada.
- El 18,8% presentaron al menos un episodio de angina de pecho.
- El 30,8% presentaron al menos un episodio de insuficiencia cardíaca congestiva.
- El 7,4% presentaron alteraciones del ritmo cardíaco.
- El 8,4 % presentaron enfermedad vascular periférica.

Por lo menos una de estas entidades está presente en el 43,9% de los pacientes estudiados. En este mismo estudio la mortalidad cardiovascular global fue del 57,7%, repartida de la siguiente manera:

- IAM: 10,1%.
- Muerte súbita: 25,5%.
- Otras causas cardíacas: 11,4%.
- Otras enfermedades vasculares: 10,7%
- Infección: 14%.
- Abandono del tratamiento sustitutivo: 12,1 %.
- Otras causas: 15,4%.

En un trabajo realizado por el grupo de N. Lameire sobre pacientes en CAPD, se muestra el efecto de la acumulación de factores de riesgo cardiovascular en la supervivencia de los pacientes a los 6 años tras el inicio con tratamiento sustitutivo. Mientras que la supervivencia en el primer año no se ve influida por el número de factores de riesgo, los pacientes con siete a ocho factores de riesgo cardiovascular muestran ya el segundo año una supervivencia estadísticamente inferior. Cuando consideramos los pacientes con cinco o más factores de riesgo cardiovascular, la supervivencia es significativamente inferior desde el cuarto año.

HVI en ESRD

La HVI presenta una alta prevalencia en pacientes ESRD, que oscila entre el 30 y el 80% según series. La de mayor frecuencia es la hipertrofia excéntrica.

Diversos factores pueden contribuir al aumento de la masa VI en pacientes urémicos:

- Factores hemodinámicos:
 - HTA.
 - Retención hidrosalina,
 - Anemia.
 - Existencia de shunt arteriovenoso periférico.
 - Enfermedad valvular adquirida.
- Factores no hemodinámicos:
 - Enfermedad coronaria isquémica.
 - Miocardiopatía diabética.
 - Disfunción autonómica.
- Alteraciones metabólicas:
 - Hipocalcemia
 - Aumento del producto CaxP: calcificaciones miocárdicas.
 - HPT secundaria: Acción de la PTH sobre el corazón.

- Sobrecarga de Al.
- Sobrecarga de Fe.
- Acidosis metabólica.
- β_2 microglobulinemia.
- Deficiencias vitamínicas.
- Otras.

Tanto en la población general como en pacientes ESRD, la HVI es un factor de riesgo cardiovascular que predice mortalidad cardiovascular con independencia de otros factores tales como la edad, la diabetes, la HTA, la dislipemia y el tabaquismo.

Sínderman y Sílbergg estudiaron la HVI inicialmente en pacientes en DPCA. Los resultados fueron sorprendentes, La HVI, definida en este estudio como el incremento del grosor de la pared del VI estaba presente en 2/3 de los pacientes, y era severa en la mitad de ellos. Así, 1/3 no tenía HVI, 1/3 tenía hipertrofia moderada y 1/3 hipertrofia severa.

MECANISMO FISIOPATOLOGICO DE LA ANEMIA COMO CAUSA DE HIPERTROFIA DE VI

La anemia es una complicación frecuente de la insuficiencia renal crónica que aparece en el 80-90% de los pacientes en diálisis. El principal mecanismo implicado es el déficit renal en la síntesis de EPO. Otros factores implicados son el déficit absoluto o relativo de hierro, el aumento de las pérdidas hemáticas, la situación de inflamación crónica, el exceso de aluminio y algunos otros metales pesados, la hemólisis, etc.

En general, hoy en día se sabe que en el fracaso renal crónico existe una menor producción de eritrocitos y que estos presentan una vida media reducida.

En pacientes ESRD se ha demostrado una relación inversa entre el nivel de hemoglobina sérica y el volumen minuto. La anemia produce una disminución de la viscosidad sanguínea y de la capacidad de transporte de oxígeno, produciendo hipoxia tisular. Esto da lugar a la vasodilatación arteriolar y disminución de las resistencias periféricas, situación que supone un descenso de la postcarga cardíaca.

El descenso de las resistencias periféricas facilita el retorno venoso al corazón incrementando la precarga cardíaca. El aumento de la precarga junto al descenso de la postcarga del VI genera un aumento de la frecuencia y contractilidad miocárdicas, aumentando el gasto cardíaco y el consumo miocárdico de oxígeno. Esta situación, llamada circulación hiperdinámica, supone una sobrecarga de volumen crónica para el ventrículo izquierdo.

La adaptación del sistema cardiovascular a la anemia intenta mantener el aporte de oxígeno a los tejidos pero estos cambios pueden finalmente resultar perjudiciales. El incremento del volumen sistólico y de la frecuencia cardíaca, cuando se mantienen en el tiempo, conducen a un progresivo crecimiento de la cavidad ventricular y al desarrollo de hipertrofia excéntrica.

En los pacientes anémicos con FRC el índice cardíaco se incrementa marcadamente comparando con controles ajustados por edad y tensión arterial. Tanto las dimensiones telediastólicas como la masa del VI se correlacionan con los niveles de hemoglobina. La presencia de HVI y anemia reduce la reserva coronaria, situación que predispone a presentar arritmias, isquemia y fibrosis miocárdica. Así, no sorprende que la combinación de anemia e hipertrofia de VI en pacientes con insuficiencia renal se asocie con alta mortalidad cardiovascular.

HIPERTROFIA DE VI Y MORTALIDAD CARDIOVASCULAR

La asociación entre hipertrofia VI e incremento del riesgo cardiovascular está bien establecida en pacientes con hipertensión arterial esencial. Recientes estudios han confirmado esta relación en pacientes con insuficiencia renal crónica.

En un estudio prospectivo realizado en Canadá, Parfrey evaluó 432 pacientes en diálisis durante una media de 41 meses. Al inicio de la diálisis solo el 16% de los pacientes tenían una ecocardiografía normal. Otro 16% presentaba disfunción sistólica y el 70% de los pacientes tenían hipertrofia de VI (42% hipertrofia concéntrica y el 28% dilatación de VI). El riesgo relativo de fallo cardíaco y la supervivencia fueron significativamente peores en estos tres grupos que en los pacientes con ecocardiografía normal.

En un segundo estudio Parfrey encuentra relación entre el nivel de hemoglobina y la supervivencia en diálisis.

NIVEL DE HEMOGLOBINA Y MORBIMORTALIDAD CARDIOVASCULAR

El NKF-DOQUI revisó la literatura al respecto y encontró que un nivel de hemoglobina inferior a 11 g/dl (hematocrito < 33%) se asociaba con incremento de la morbimortalidad en pacientes con insuficiencia renal crónica.

Madove estudió 18792 pacientes en diálisis (US National Medical Care) y encontró que los pacientes con un nivel de hemoglobina inferior a 8 g/dl presentaban un riesgo de muerte dos veces superior comparando con aquellos que mantuvieron un nivel de hemoglobina de 10 a 11 g/dl.

Collins en un amplio estudio americano sobre 75.283 pacientes en diálisis encontró que el riesgo de mortalidad se asoció con el nivel de hematocrito. Tras un año de seguimiento el riesgo de muerte fue 1,49 en pacientes con hematocrito inferior al 27%, 1,18 en pacientes con hematocrito entre el 27 y el 30% y 0,92 en pacientes con hematocrito superior al 33%, respecto a pacientes con hematocrito entre el 30 y el 33%. Así mismo encontró un mayor riesgo de hospitalización en los pacientes con menor hematocrito.

EFFECTOS CARDIOVASCULARES DE LA CORRECCION PARCIAL DE LA ANEMIA CON EPO

En 1971, Neff observó que corrigiendo la anemia de los pacientes renales con transfusiones sanguíneas se reducía el gasto cardíaco y se incrementaba la presión arterial. La mayoría de los estudios sobre los efectos hemodinámicos de la corrección de la anemia con EPO presentan resultados similares.

El aumento del hematocrito del 20 al 30%, según los estudios Mayer y Hörl, disminuye el índice cardíaco -desde 4,4 a 3,4 l/min/ml. Este efecto es independiente del hematocrito inicial y de la duración del tratamiento.

La disminución del gasto cardíaco tras la corrección parcial de la anemia con EPO se asocia con un marcado incremento de las resistencias periféricas que conduce a un aumento de las cifras de presión arterial. Alrededor del 30% de los pacientes tratados con EPO desarrollan hipertensión arterial tanto de nueva aparición como por agravamiento de una hipertensión arterial preexistente. Diversos autores describen que el aumento del hematocrito desde el 20 al 30% conduce a un aumento de las resistencias periféricas de aproximadamente un 25%.

Numerosos estudios realizados en la última década, describen los cambios ecocardiográficos en la estructura y función del sistema cardiovascular en respuesta a la corrección parcial de la anemia con eritropoyetina.

Silberberg relacionó la anemia con la hipertrofia VI. Wizemann realizó un seguimiento ecocardiográfico a 28 pacientes en diálisis tratados con EPO incrementando el hematocrito del 25 al 35% y encontró una reducción precoz del diámetro telediastólico VI y posteriormente una disminución ligera del grosor de la pared posterior VI, de la masa y de la frecuencia cardíaca. Progresivamente apreció una mejoría en la tolerancia al ejercicio físico.

Carletti describió una disminución del volumen telediastólico VI pero no encontró mejoría ni en la función sistólica ni en la masa ventricular, efecto que relacionó con el incremento de la tensión arterial.

Fellner encontró que el aumento de la hemoglobina de 8 al 12 g/dl con EPO disminuía la

frecuencia cardíaca y el estado de hipercontractilidad sin alterar significativamente las condiciones de carga.

Goldberg encontró una reducción significativa de las dimensiones telediastólicas y la masa ventricular, sin encontrar cambios significativos ni en la frecuencia cardíaca ni en la presión arterial sistólica.

En resumen la mayoría de los autores encuentran que la corrección parcial de la anemia con EPO actúa a varios niveles:

- Disminución de la frecuencia y contractilidad miocárdica reduciendo el estado de circulación hiperdinámica.
- Disminución de las dimensiones de la cavidad del VI, efecto que aparece de forma precoz de tres a cuatro meses después del inicio del tratamiento.
- La mayoría de los autores encontró una disminución más tardía del espesor de la pared posterior y de la masa ventricular.
- Aumento de las resistencias periféricas de un 25 a un 30%.

Otros estudios encontraron una mejor tolerancia al ejercicio físico, un incremento del apetito, de la capacidad de trabajo intelectual y de la función sexual.

¿Cuál es el nivel óptimo de hemoglobina?

El objetivo óptimo de la hemoglobina durante el tratamiento con EPO permanece en controversia. El impacto de la anemia en la función cardiovascular, la capacidad física y la calidad de vida son consideraciones a tener en cuenta.

El "Ad hoc Comité of the National Kidney Foundation" recomienda un hematocrito objetivo del 33 al 38% aunque la respuesta individual de cada paciente y las condiciones de comorbilidad nos ayudaran a individualizar el tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cannella G., Paoletti E., Delfino R., Peloso G., Molinari S., Traverso G.B. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive dialyzed uremic patients on long-term antihypertensive therapy. *Kidney Int* 1993; 44: 881-886
2. CANUSA study. Canada hemodialysis morbidity study. *Am J Kidney Dis* 1992; 21(3): 214-234.
3. Carletti P, Bibiano L, Boggi R, Taruscia D, Mioli V. Does anemia correction by rHuEPO improve uremic cardiopathy? *Kidney International* 1993; 43 (S41): S70-S71.
4. Collins A, Maj, Ebben J. Patient survival is associated with hematocrit level. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:190^a.
5. Feliner SK, Lang RM, Neuman A, Korcarz Q, Borow KM. Cardiovascular consequences of correction of the anemia of renal failure with erythropoietin. *Kidney International* 1993; 44: 1309-1345.
6. Foley M, Partrey PS, Hamett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity, and mortality in end-stage renal disease. *Am J Kid Dis* 1996; 28: 53-61.
7. Foley R.N., Parfrey PS., Hamett J.D., Kent G.M., Martein C.J., Murray D.C., Barre RE. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney International*, Vol. 47 (1995), pp. 186-192.
8. Foley R.N, Parfrey PS, Hamett JD, Kent GM, Murray DC, Barré PE. The prognostic importance of left ventricular geometry in uremic cardiomyopathy. *J Am Soc Nephrol* 1995; 5: 2024-2031.
9. Goldberg N, Lundin AP, Delano B, Friedman EA, Stein RA. Changes in left ventricular size, wall thickness, and function in anemic patients treated with recombinant human erythropoietin. *Am Heart J* 1992; 124: 424-427.
10. Hamett J.D., Murphy B., Collingwood P., Purchase L., Kent G., Parfrey RS. The Reliability and Validity of Echocardiographic Measurement of Left Ventricular

- Mass Index in Hemodialysis Patients. *Nephron* (1993); 65:212-214.
11. Locatelli F, Conte F, Marcelli D. The impact of haematocrit levels and erythropoietin treatment on overall and cardiovascular mortality and morbidity. The experience of the Lombardy Dialysis Registry. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:1642-4.
 12. London GM, Marchais SJ, Guerin AP, Metivier F, Pannier B. Cardiac hypertrophy and arterial alterations in end-stage renal disease: hemodynamic factors. *Kidney International* 1993; 43(S41): S42-S49.
 13. London GM, Zins B, Pannier B, Naret C, Berthelot JM, Jacquot C, Safar M, Drueke. Vascular changes in hemodialysis patients in response to recombinant human erythropoietin. *Kidney International* 1989; 36: 878-882.
 14. London G.M., Guerin A.P. Marchais S.J., Pannier B., Safar M.E., Day M., Metivier F. Cardiac and arterial interactions in end-stage renal disease. *Kidney International*, Vol . 50 (1996), pp. 600-608
 15. MacDougall I, Lewis NP, Saunders MJ, Cochlin DI, Davies ME, Hutton RD, Fox K, Coles GA, Williams JD. Long-term cardiorespiratory effects of amelioration of renal anaemia by erythropoietin. *Lancet* 1990; 335: 489-493.
 16. Mayer G, Hörl WH. Cardiovascular effects of increasing hemoglobin in chronic renal failure. *Am J Nephrol* 1996; 16: 263-267.
 17. Parfrey P.S., Griffiths S.H., Harnett J.D., Taylor R., King A., Hand J., Barre P.E. Outcome of Congestive Heart Failure, Dilated Cardiomyopathy, Hypertrophic Hyperkinetic Disease, and Ischemic Heart Disease in Dialysis Patients. *Am J of Nephrol*. 1990;10:213-221
 18. NFK-DOQI Work Group. NFK-DOQI clinical practice guidelines for the treatment of anemia of chronic renal failure. *AM J Kidney Dis* 1997;30(suppl.3):S192-240.
 19. Pascual J, Teruel JL, Liaño F, Ortuño J. Regresión de la hipertrofia ventricular izquierda en el paciente en diálisis tras el tratamiento con eritropoyetina. *Nefrología* 1997; 23(S1): S23-S36.
 20. Ritz R, Amann K. Optimal haemoglobin during treatment with recombinant human erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 1988 13(2): 16-22.
 21. Silberberg JS, Rahal DP., Patton R, Sniderman AD. Role of anemia in the pathogenesis of left ventricular hypertrophy in end-stage renal disease. *Am J Cardiol* 1989; 64: 222-224
 22. Wizeman V., Timio M., Alpert M.A., Kramer W. Options in dialysis therapy: Significance of cardiovascular findings. *Kidney International*, Vol. 43, Suppl. 40 (1993), pp. S-85-S-91.