

Acido úrico, aterosclerosis y calcificaciones vasculares en enfermedad renal crónica.

Luis D'Marco¹, Irene García² y Claudia Vega².

¹Hospital Universitario Ruiz y Páez. Servicio de Nefrología. Ciudad Bolívar,

²Departamento de Cómputo Científico y Estadística. Universidad Simón Bolívar, Caracas, Venezuela.

Palabras clave: calcificaciones vasculares, aterosclerosis, ácido úrico, enfermedad renal crónica, ecografía carotídea.

Resumen. Estudios clínicos y epidemiológicos han demostrado que la enfermedad cardiovascular está relacionada con un aumento en la tasa de mortalidad en los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC). Las complicaciones vasculares son principalmente secundarias a calcificaciones y aterosclerosis. En los últimos años se ha renovado el interés por la asociación entre niveles de ácido úrico y riesgo cardiovascular. El objetivo de esta investigación fue relacionar la presencia de calcificaciones vasculares (CV) y aterosclerosis, evaluadas mediante ecografía carotídea, con niveles de ácido úrico en pacientes con ERC estadio 5 en diálisis. Se observaron CV en 56% de los pacientes; 46% tuvo criterios ecográficos para aterosclerosis con un promedio general de 0,89 mm (DE: \pm 0,28), siendo mayor en los pacientes con hipertensión arterial y diabetes mellitus; este grupo también mostró mayor predisposición para CV ($p= 0,01$). Los niveles de urea (141,3 mg/dL) ($p= 0,01$) y ácido úrico (6,9 mg/dL) ($p= 0,04$) mostraron asociación estadísticamente significativa con la presencia de CV. Los eventos cardiovasculares adversos predominaron en los pacientes con aterosclerosis y CV ($p= 0,01$). Esta investigación demostró que un incremento en los niveles de ácido úrico por encima de 6 mg/L está relacionado con mayor riesgo de presentar calcificaciones y eventos cardiovasculares adversos en pacientes con ERC.

Uric acid, atherosclerosis and vascular calcifications in chronic kidney disease

Invest Clin 2012; 53(1): 52 - 59

Keywords: vascular calcification, atherosclerosis, uric acid, chronic kidney disease, carotid ultrasound.

Abstract. Epidemiological and clinical studies have shown that cardiovascular disease is associated with an increase in mortality in patients with chronic kidney disease (CKD). Vascular complications are mainly secondary to calcification and atherosclerosis. Interest in the association between uric acid levels and cardiovascular risk has been renewed in recent years. The objective of this research was to determine the relation between vascular calcification (VC) and atherosclerosis, through carotid ultrasound, with uric acid levels in patients with CKD in dialysis. VCs were observed in 56% of patients, 46% had ultrasound criteria for atherosclerosis with an overall average of 0.89 mm (SD \pm 0.28), being higher in patients with hypertension and diabetes; this group also showed increased susceptibility to VC ($p= 0.01$). The levels of urea (141.3 mg/dL) ($p= 0.01$) and uric acid (6.9 mg/dL) ($p= 0.04$) showed significant association with the presence of VC. Adverse cardiovascular events were observed mainly in patients with atherosclerosis and VC ($p= 0.01$). This investigation showed that an increase in uric acid levels above 6 mg/dL is associated with an increased risk of calcification and cardiovascular adverse events in CKD patients in dialysis.

Recibido: 26-04-2010 Aceptado: 22-09-2011

INTRODUCCIÓN

La incidencia de enfermedad renal crónica (ERC) y, paralelamente, el número de pacientes en tratamiento sustitutivo renal está aumentando. El ácido úrico (AU) producto final del catabolismo de las purinas, está asociado con la enfermedad renal y riesgo cardiovascular; se encuentra elevado en personas con hipertensión arterial y síndrome metabólico; también está relacionado con otras alteraciones metabólicas tales como dislipidemia, resistencia a la insulina y otras (1).

Se han sugerido diversos mecanismos por los que el AU podría jugar un papel patogénico directo sobre la enfermedad cardiovascular; sin embargo, es todavía incier-

to si la hiperuricemia es directamente patogénica o es simplemente un marcador de otros factores de riesgo (2).

En animales de experimentación se ha observado que el AU, estimula la adhesión plaquetaria y puede ser uno de los mecanismos claves para la activación del sistema renina-angiotensina y la ciclooxigenasa-2. Estos mecanismos actúan en la progresión de la enfermedad renal y podrían estar mediados por un efecto regulador del incremento en receptores de la angiotensina-1 en células endoteliales y producir lesión vascular (3, 4).

Por su parte, las calcificaciones vasculares (CV) se han observado en pacientes con ERC desde hace décadas. Existen dos formas diferentes, pero relacionadas, de

CV; estas son en la media e íntima de los vasos y se producen por mecanismos separados (5). Las calcificaciones de la media, están relacionadas con los niveles de calcio y fósforo, daño en la distensibilidad de los vasos y la formación de vesículas con matriz con microcristales. Las calcificaciones de la íntima se muestran más relacionadas con procesos ateroscleróticos avanzados, como se observa en situaciones inflamatorias crónicas; así mismo, están ligadas con depósitos de colesterol.

La enfermedad inflamatoria puede contribuir a la formación de CV y aterosclerosis en la ERC. Se ha estudiado un amplio número de citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias como posibles factores contributorios (osteopontina, osteoprotegerina, fetuina, y otras). Algunos elementos del metabolismo mineral, particularmente calcio, fósforo y hormona paratiroidea, están alterados en la enfermedad renal; no es de extrañar que estos mismos elementos estén implicados en la génesis de las CV y aterosclerosis en enfermos renales crónicos (6, 7).

Finalmente, y en vista de la carencia de estudios que relacionen los niveles de ácido úrico, aterosclerosis y calcificaciones vasculares en pacientes con ERC, se plantea la realización de esta investigación a fin de demostrar si estos elementos se encuentran asociados a individuos sometidos a tratamiento sustitutivo de la función renal.

PACIENTES Y MÉTODOS

Es un estudio observacional, prospectivo y de corte transversal. Los pacientes cumplían con los criterios de inclusión; esto es, ser portadores de ERC estadio 5 en tratamiento sustitutivo de la función renal (hemodiálisis o diálisis peritoneal). Se descartaron pacientes con cambio reciente de modalidad dialítica, con injuria renal aguda y otros con ERC agudizada que requirieron apoyo dialítico.

Se evaluaron 82 pacientes que acudieron a recibir tratamiento sustitutivo renal al servicio de Nefrología del Hospital Universitario Ruíz y Páez de Ciudad Bolívar, Venezuela; de ellos, 50 cumplían con los criterios de inclusión y manifestaron su consentimiento y aprobación para participar en el estudio. La información y datos tales como, identificación, edad, género, causa de enfermedad renal, antecedentes cardiovasculares previos, tiempo y tipo de diálisis, exámenes de laboratorio y resultados ecográficos, se recogieron en una hoja de protocolo diseñada para tal fin.

A cada paciente, previo a un descanso de 15 minutos, se le tomó una muestra sanguínea para hematología y química; las cuales fueron almacenadas en frío y, posteriormente, centrifugadas durante 15 minutos. Todas las muestras fueron recolectadas a cada paciente en el día interdialítico y procesadas con un analizador automático de hematología y química sanguínea marca Express Plus.

Todos los pacientes fueron sometidos a un Ecosonograma carotídeo para evaluar CV y/o aterosclerosis. Para ello se utilizó un equipo de ecografía digital marca Mindray®, modelo M5, con un transductor lineal de 7,5 MHz, utilizando el modo B y se procesaron los datos a través del software THI® 2,0 incluido en el equipo. Los estudios fueron realizados por un experto ecosonografista en ambas arterias carótidas. Luego de un período de 15 minutos de descanso, se colocó la cabeza del paciente con una inclinación hacia atrás, girando 30 grados a ambos lados para cada procedimiento. Se visualizó todo el trayecto de los vasos a ambos lados, en orientación transversal y longitudinal; se tomaron medidas del espesor íntima-media a 0,5, 1 y 2 cm por debajo del bulbo carotídeo en el plano longitudinal con el transductor perpendicular al vaso. Las imágenes obtenidas se almacenaron en la memoria interna del equi-

po y se tomó un mínimo de 3 medidas por cada arteria. Se denominó CV a las imágenes hiperecogénicas con sombra acústica posterior en la pared del vaso y como criterio para aterosclerosis, un espesor íntima-media $\geq 0,9$ mm.

El análisis estadístico de este estudio se realizó con el programa SPSS® 17.0. Se estimaron frecuencias absolutas, porcentajes, promedios y desviaciones estándar. Cuando interesaba cruzar una variable categórica con otra cuantitativa, se construyeron gráficos de cajas y tablas de contingencia que permitieron calcular el riesgo relativo asociado a cada exposición contenida en la variable categórica. En caso de hallar alguna relación entre la exposición y la enfermedad se realizó el Test Exacto de Fisher para comprobar si dicha diferencia era significativa o no, lo cual se decide en base al p-valor obtenido en la prueba.

RESULTADOS

El rango de edad se ubicó entre 13 a 73 años, con un promedio de 47,9 años (desviación estándar (DE): $\pm 16,2$); el grupo etáreo con mayor número de pacientes fue el comprendido entre 45 y 60 años ($n=18$). La distribución de acuerdo al género mostró 56% ($n=28$) del sexo femenino y 44% ($n=22$) del sexo masculino. En modalidad dialítica predominó la hemodiálisis con 52% ($n=26$) y el tiempo de diálisis promedio fue 34,96 meses (DE: $\pm 35,48$). El resto de las variables cuantitativas se resumió en la Tabla I.

La diabetes mellitus tipo 2 fue la principal causa de entrada a diálisis con 36% ($n=18$), seguida de hipertensión arterial con 34% ($n=17$), nefritis túbulo intersticial crónica con 10% ($n=5$), glomerulonefritis con 8% ($n=4$), lupus eritematoso sistémico (nefritis lúpica) con 6% ($n=3$), aci-

TABLA I
DISTRIBUCIÓN DE LAS VARIABLES CUANTITATIVAS DEL ESTUDIO

Variable	Und.	N	Mínimo	Media	Desviación	Máximo
Edad	Años	50	13	47,9	16,2	73
Tiempo diálisis	meses	50	1	23,38	29,52	120
Hemoglobina	g/dL	50	5	8,6	1,4	11,5
Urea	mg/dL	50	39	141,3	175	225
Creatinina	mg/dL	50	1,7	7,4	2,9	14,4
Acido úrico	mg/dL	50	2,7	6,9	2,7	19,4
Colesterol	mg/dL	50	85	188,2	66,8	422
Triglicéridos	mg/dL	50	52	206,5	107,1	425
Calcio	mg/dL	50	4,6	8,6	1,8	12,1
Fósforo	mg/dL	50	4,1	6,5	1,5	10,6
Albúmina	mg/dL	50	1,5	3,47	0,7	4,5
Ca × P	mg ² /dL	50	32	55,4	13,3	96
IM-promedio	Mm	50	0,4	0,89	0,28	1,65

Ca × P: Producto Calcio × Fósforo; IM: Espesor íntima-media.

dosis tubular renal con 4% (n= 2) y enfermedad quística renal con 2% (n= 1).

Los antecedentes cardiovasculares más frecuentes fueron, enfermedad vascular cerebral isquémica (24%) y el infarto agudo al miocardio (12%), seguidos de trombosis venosa profunda (10%) y otros (14%). El 40% de los pacientes no tuvo antecedente de enfermedad cardiovascular.

Se observaron calcificaciones carotídeas en 56% de los pacientes y criterios para aterosclerosis en 46%. El espesor íntima-media mostró relación significativa con las CV ($p=0,0006$) (Fig. 1). La mayoría de los pacientes diabéticos (13/18) e hipertensos (11/17) mostraron esta asociación. El 60,8% (14/23) de los pacientes con aterosclerosis y el 60,7% (17/28) de los pacientes con CV tuvieron al menos un evento cardiovascular como antecedente ($p=0,01$).

Al comparar los promedios de los exámenes de laboratorio entre los pacientes con y sin CV se evidenció que los niveles séricos de úrea (158,35 mg/dL vs 118,92

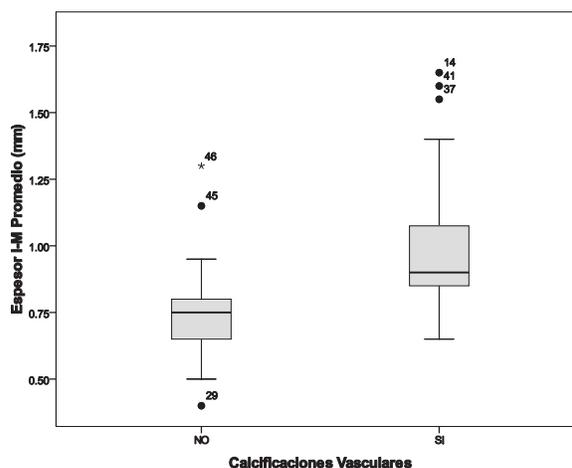


Fig. 1. Distribución de pacientes según espesor íntima-media y calcificaciones vasculares. IM: Espesor íntima-media carotídea.

mg/dL; $p=0,01$) y ácido úrico (7,82 mg/dL vs 5,91 mg/dL; $p=0,04$) fueron significativos en comparación con los otros parámetros estudiados (Tabla II y Fig. 2). No se observó relación entre aterosclerosis y parámetros de laboratorio.

TABLA II
DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES CON Y SIN CALCIFICACIONES VASCULARES SEGÚN EXÁMENES DE LABORATORIO

Lab	CV (N= 28) x ± DE	NO CV (N=22) x ± DE	P-valor
Hb	8,6±1,5	8,5±1,4	0,75
Urea	158,3±40,1	118,9±39,3	0,01
Cr	7,3±2,0	7,5±3,8	0,81
Ac Ur	7,8±2,9	5,9±2,2	0,04
Coles	186,6±45,2	190,1±89,8	0,89
TG	205,1±90,2	208,3±129,9	0,93
Alb	3,3±0,6	3,6±0,7	0,29
Ca	8,9±1,7	8,3±1,9	0,40
P	6,4±1,4	6,5±1,6	0,82
Ca × P	57,1±15,3	53,1±10,5	0,40

Hb: Hemoglobina; Cr: Creatinina; Ac Ur: Acido úrico; Coles: Colesterol; TG: Triglicéridos; Alb: Albumina; Ca: Calcio; P: Fosforo; Ca × P: Producto calcio fosforo; CV: Calcificación vascular.

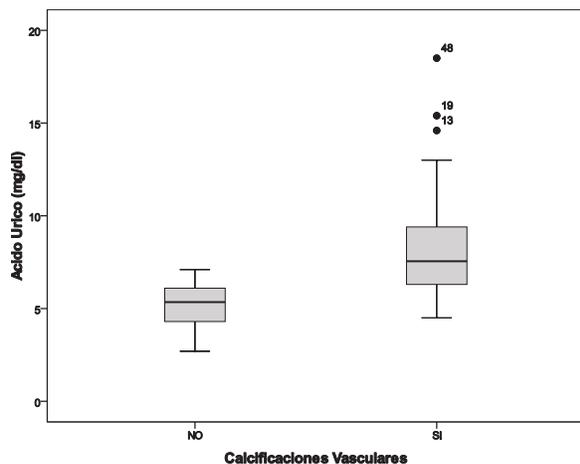


Fig. 2. Distribución de pacientes según calcificaciones vasculares y niveles de ácido úrico.

DISCUSIÓN

Esta investigación reveló que los pacientes con ERC en tratamiento dialítico presentan mayor incidencia de calcificaciones carotídeas y eventos cardiovasculares. Como se ha comentado anteriormente, los eventos cardiovasculares son la causa más común de muerte en los pacientes con ERC. La calcificación de los tejidos blandos y las paredes de los vasos sanguíneos ocurre más frecuentemente en los pacientes dializados en comparación con la población no urémica (8).

Estudios clínicos recientes, sugieren una estrecha relación entre la hiperuricemia y las enfermedades renales, no sólo como un marcador de disminución en la función renal, sino también como un factor de riesgo para el desarrollo y progresión de las enfermedades renales (9). La alteración de la excreción renal de AU es el principal mecanismo patogénico que conduce a una elevación de su concentración en sangre. No obstante, pacientes con grado variable de enfermedad renal, muestran un amplio rango de concentraciones séricas de AU, indicando que otros factores, probablemente

relacionados con la generación de AU, también están involucrados en el grado de severidad de la hiperuricemia y sus consecuencias (2). En investigaciones realizadas en animales de experimentación, el ácido Oxónico inducido por la hiperuricemia produce hipertensión arterial, hipertrofia glomerular, esclerosis arteriolar aferente e infiltración de macrófagos en células del tejido renal. La hiperuricemia también induce arteriopatía de vasos preglomerulares, lo que altera la respuesta autorreguladora de las arteriolas aferentes, dando lugar a la hipertensión glomerular y obliteración de la luz inducida por el engrosamiento de la pared vascular, lo que conduce a hipoperfusión renal grave. Finalmente, ocurre entrada directa de AU a las células endoteliales y del músculo liso vascular ocasionando inhibición local de los niveles de óxido nítrico endotelial, la estimulación de la proliferación de células vasculares del músculo liso, y la estimulación de mediadores inflamatorios y vasoactivos (10). Quedaría por determinar el rol del AU en la fisiopatología de las CV en la ERC.

En la ERC, las CV involucran no sólo el depósito pasivo de calcio y fósforo en los vasos ateroscleróticos, sino también la “osificación” activa de las estructuras vasculares. La hiperfosfatemia y el producto $Ca \times P$ aumentado son contribuyentes importantes en las CV en los pacientes urémicos, y parecen también estar asociados a mayor mortalidad. En particular, las concentraciones elevadas de fósforo se asocian con calcificaciones ectópicas y mayor riesgo de calcifilaxis. Desafortunadamente, todavía no se conocen con certeza los mecanismos patogénicos de la hiperfosfatemia, el aumento del producto $Ca \times P$, el hiperparatiroidismo secundario o la enfermedad renal en sí misma y el aumento de la CV en la ERC (11). En este estudio no se encontró asociación significativa cuando se compararon los niveles de calcio y fósforo o producto $Ca \times P$; sin

embargo, el promedio general se mostró elevado para el fósforo (6,5 mg/dL), bajo para el calcio (8,6 mg/dL) y en el límite superior para el producto Ca x P (55,4 (VN: < 55)).

El presente estudio evidenció que el grupo de mayor riesgo para CV y aterosclerosis estuvo representado por los pacientes con HTA y diabetes; resultados similares obtuvieron Rosvall y col., Murakami y col. y Lorenz y col. utilizando la ecografía y otras técnicas de imagen para mostrar esta asociación (12-14). Por otro lado, otras investigaciones no revelaron datos significativos cuando compararon pacientes urémicos con diabéticos sin alteración renal (15). En promedio, el grupo de pacientes con calcificaciones mostró niveles de urea más elevados que el grupo libre de calcificaciones; así mismo, el espesor íntima-media fue superior en este grupo (1,0 mm vs 0,7 mm); evidenciando la estrecha relación entre el estado urémico y el daño vascular.

Acorde con los resultados de otras investigaciones, los hallazgos del presente estudio muestran correlación entre la presencia de CV y el espesor íntima-media en enfermos renales bajo un régimen de tratamiento dialítico. Otros autores como Blacher y col. (16) observaron un aumento en la frecuencia de aterosclerosis en pacientes con ERC5 cuando los compararon con la población no urémica. Evidencia reciente sugiere que el aumento del espesor íntima-media por encima de 0,9 mm medido por ecografía, representa un índice confiable para el diagnóstico de aterosclerosis (16, 17). Contradictoriamente a otros estudios, no se observó asociación entre la concentración de AU y aterosclerosis; sin embargo, algunos autores han reportado resultados similares (18, 19).

Finalmente, esta investigación demostró que un incremento en los niveles de ácido úrico por encima de 6 mg/dL está rela-

cionado con mayor riesgo de presentar calcificaciones y eventos cardiovasculares adversos en pacientes con ERC. Se necesitan estudios prospectivos a largo plazo y con mayor número de pacientes dirigidos a evaluar el rol de la hiperuricemia en la etiopatogenia de las CV, aterosclerosis y su relación con la ERC y eventos cardiovasculares.

REFERENCIAS

1. **Zoccali C, Maio R, Mallamaci F, Sesti G, Perticone F.** Uric acid and endothelial dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1466-1471.
2. **Caravaca M, Martín S, Barroso B, Cancho M, Arrobas E, Luna E, Sánchez-Casado P.** Niveles de ácido úrico y proteína C reactiva en pacientes con insuficiencia renal crónica. *Nefrología* 2005; 25 (6): 645-654.
3. **Feig D, Kang D, Johnson R.** Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2008; 359(17): 1811-1821.
4. **Tamashiro M, Iseki K, Sunagawa O, Inoue T, Higa S, Afuso H, Fukiyama K.** Significant association between the progression of coronary artery calcification and dyslipidemia in patients on chronic hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2001; 38 (1): 64-69.
5. **Parhami F, Basseri B, Hwang J, Tintut Y, Demer L.** High-density lipoprotein regulates calcification of vascular cells. *Circ Res* 2002; 91 (7): 570-576.
6. **Nitta K, Ishizuka T, Horita S, Hayashi T, Ajiro A, Uchida K, Honda K, Oba T, Kawashima A, Yumura W, Kabaya T, Akiba T, Nihei H.** Soluble osteopontin and vascular calcification in hemodialysis patients. *Nephron* 2001; 89 (4): 455-468.
7. **Jersmann H, Dransfield I, Hart S.** Fetuin /alpha2-HS glycoprotein enhances phagocytosis of apoptotic cells and macropinocytosis by human macrophages. *Clin Sci (Lond)* 2003; 105 (3): 273-278.
8. **Cozzolino M, Brancaccio D, Gallieni M, Slatopolsky E.** Patogenia de la calcificación vascular en la enfermedad renal crónica. *Kid Int (Esp)* 2005; 1: 113-120.

9. Obermayr R, Temml C, Gutjahr G, Knechtelsdorfer M, Oberbauer R, Klauser-Braun R. Elevated uric acid increases the risk for kidney disease *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 2407-2413.
10. Sanders P. Uric acid: An old dog with new tricks?. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1767-1768.
11. Bellomo G, Venanzi S, Verdura C, Saronio P, Esposito A, Timio M. Association of uric acid with change in kidney function in healthy normotensive individuals. *Am J Kidney Dis* 2010; 56: 264-272.
12. Rosvall M, Janzon L, Berglund G, Engstrom G, Hedblad B. Incidence of stroke is related to carotid IMT even in the absence of plaque. *Atherosclerosis* 2005; 179: 325-331.
13. Murakami S, Otsuka K, Hotta N, Yamanaka G, Kubo Y, Matsuoka O, Yamanaka T, Shinagawa M, Nunoda S, Nishimura Y, Shibata K, Takasugi E, Nishinaga M, Ishine M, Wada T, Okumiya K, Matsubayashi K, Yano S, Ichihara K, Cornelissen G, Halberg F. Common carotid intima-media thickness is predictive of all-cause and cardiovascular mortality in elderly community-dwelling people: Longitudinal Investigation for the Longevity and Aging in Hokkaido County (LILAC) study. *Biomed Pharmacother* 2005; 59 (suppl 1): S49-S53.
14. Lorenz M, von Kegler S, Steinmetz H, Markus H, Sitzer M. Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range: prospective data from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Stroke* 2006; 37: 87-92.
15. Murphy S, Foley R, Parfrey P. Screening and treatment for cardiovascular disease in patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 (Suppl 3): S184-99.
16. Blacher J, Safar M, Guerin A. Aortic pulse wave velocity index and mortality in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2003; 63: 1852-1860.
17. Salgueira M, Del Toro N, Moreno-Alba R, Jiménez E, Aresté N, Palma A. Vascular calcification in the uremic patient: A cardiovascular risk? *Kid Int. (Suppl)* 2003; 85: 119-121.
18. Goodman W, Goldin J, Kuizon B. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2000; 342: 1478-1483.
19. Cuspidi C, Valerio C, Sala C, Meani S, Esposito A, Zanchetti A, Mancia, G. Lack of association between serum uric acid and organ damage in a never-treated essential hypertensive population at low prevalence of hyperuricemia. *Am J Hypertens* 2007; 20: 678-685.