

Cardiovascular disease in dialysis patients

Mario Cozzolino¹, Michela Mangano¹, Andrea Stucchi¹, Paola Ciceri², Ferruccio Conte¹ and Andrea Galassi¹

¹Department of Health Sciences, Renal Division, University of Milan, San Paolo Hospital, Milan, Italy and ²Renal Research Laboratory Fondazione Ca' Granda IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico, Milan, Italy

Correspondence and offprint requests to: Mario Cozzolino; E-mail: mario.cozzolino@unimi.it

Matias Monkowski

Nefrología

Enero 2019

Introducción

- La enfermedad cardiovascular es altamente frecuente en pacientes en diálisis (mayor del 50%)
- Es la primer causa de muerte en este grupo de pacientes
- Alta morbilidad
- La mortalidad CV de los pacientes con ERCT en hemodiálisis es 20 veces mayor que en la población general
- ERC y ECV comparten causas (HTA, Diabetes)
- Prevalencia de enfermedad coronaria en ERCT: 40%
- Prevalencia de HVI en ERCT: 70 %

Introducción

- 87-90% de pacientes con ERC tienen HTA (principal factor de riesgo de enfermedad coronaria e HVI)
- Al menos un 35% de pacientes ERCT tuvieron IAM o angina
- Tanto la anemia como la HTA son factores de riesgo para HVI

Factores de riesgo CV de ERCT en diálisis

No específicos a la ERC pero mas prevalentes



- . Edad
- . Sexo masculino
- . HTA
- . Diabetes
- . Dislipemia
- . Sedentarismo

Específicos a la ERC



- . Acidosis metabólica
- . Uremia
- . CKD-MBD
- . Estrés oxidativo
- . Malnutrición/inflamación crónica

- Toxinas urémicas y ECV
- Estrés oxidativo, disfunción endotelial y ECV
- Inflamación crónica
- Carbamilación proteica
- CKD-MBD y calcificaciones vasculares
- FGF-23, Klotho y ECV
- Alteración de la microbiota intestinal
- Acidosis y ECV

Toxinas urémicas y enfermedad CV

- Sustancias que al ser inadecuadamente removidas por el riñón enfermo se acumulan en el organismo generando distintos efectos deletéreos
- Son biológicamente activas y son tanto causa como consecuencia de CKD
- Inducen un aumento de la actividad oxidativa leucocitaria y up-regulation en la interacción leucocito-endotelial con la consecuente infiltración macrofágica y monocítica en las lesiones vasculares ateroscleróticas

Nephrol Dial Transplant (2018) 33: iii2–iii5

doi: 10.1093/ndt/gfy212



From old uraemic toxins to new uraemic toxins: place of ‘omics’

Ziad A. Massy^{1,2} and Sophie Liabeuf^{3,4}

¹Division of Nephrology, Ambroise Paré Hospital, Paris Ile-de-France Ouest University (UVSQ), Boulogne Billancourt, France, ²INSERM Unit-1018, CESP, University Paris-Saclay, University of Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines, Université Paris Sud, Villejuif, France, ³Clinical Research Department, Division of Clinical Pharmacology, Amiens University Hospital, Amiens, France and ⁴INSERM U1088, Jules Verne University of Picardie, Amiens, France

Correspondence and offprint requests to: Ziad A. Massy; E-mail: ziad.massy@apr.aphp.fr

P-CRESOL

- Producto metabólico de AA aromáticos generados en el ID a través de degradación bacteriana de tirosina y fenilalanina
- Absorbido en el intestino y convertido en su metabolito, p-cresylsulfato y p-cresylglucurónido, dos pequeñas moléculas con capacidad de unión a proteínas plasmáticas
- Se acumulan en el organismo con el deterioro renal progresivo
 - Modificaciones en la microbiota ID en CKD
 - Inhabilidad del riñón para excretar sustancias
- Altas concentraciones plasmáticas se asocian directamente a ECV

P-CRESOL

- Es predictor de mortalidad CV
- Resulta dificultoso remover por la diálisis
- Estudios han demostrado que P-Cresol puede causar disfunción endotelial a través de un mecanismo toxico mediado por actividad Rho-Kinasa
- Estudios *in vitro* han mostrado que el sevelamer podría quelar P-Cresol y disminuir sus niveles plasmáticos

TABLA 1. Procesos cardiovasculares en los que participan Rho y Rho-cinasa

Sensibilización vascular al calcio a través de fosforilación de la cadena ligera de miosina produciendo vasoconstricción arterial, aumento de la resistencia vascular e hipertensión arterial^{3,58,59}

Activación de proteincinasas ERK y contracción arterial inducida por angiotensina II en vasos de resistencia^{18,58,59}

Contribución al tono arterial cerebral en la hipertensión arterial crónica^{19,58}

Mediación de los efectos de la trombina en la proliferación y migración de células musculares lisas vasculares¹⁷

Expresión del ARNm del inhibidor del activador de plasminógeno (PAI-1), la fibrosis perivascular y miocárdica en el ventrículo izquierdo en la hipertensión arterial inducida por administración crónica de angiotensina II²⁰

Inflamación precoz de la pared arterial coronaria y remodelado coronario tardío en la hipertensión arterial experimental por inhibición crónica de la óxido nítrico sintasa endotelial²¹

TABLA 2. Enfermedades que podrían tener como blanco terapéutico la vía Rho/Rho-cinasa

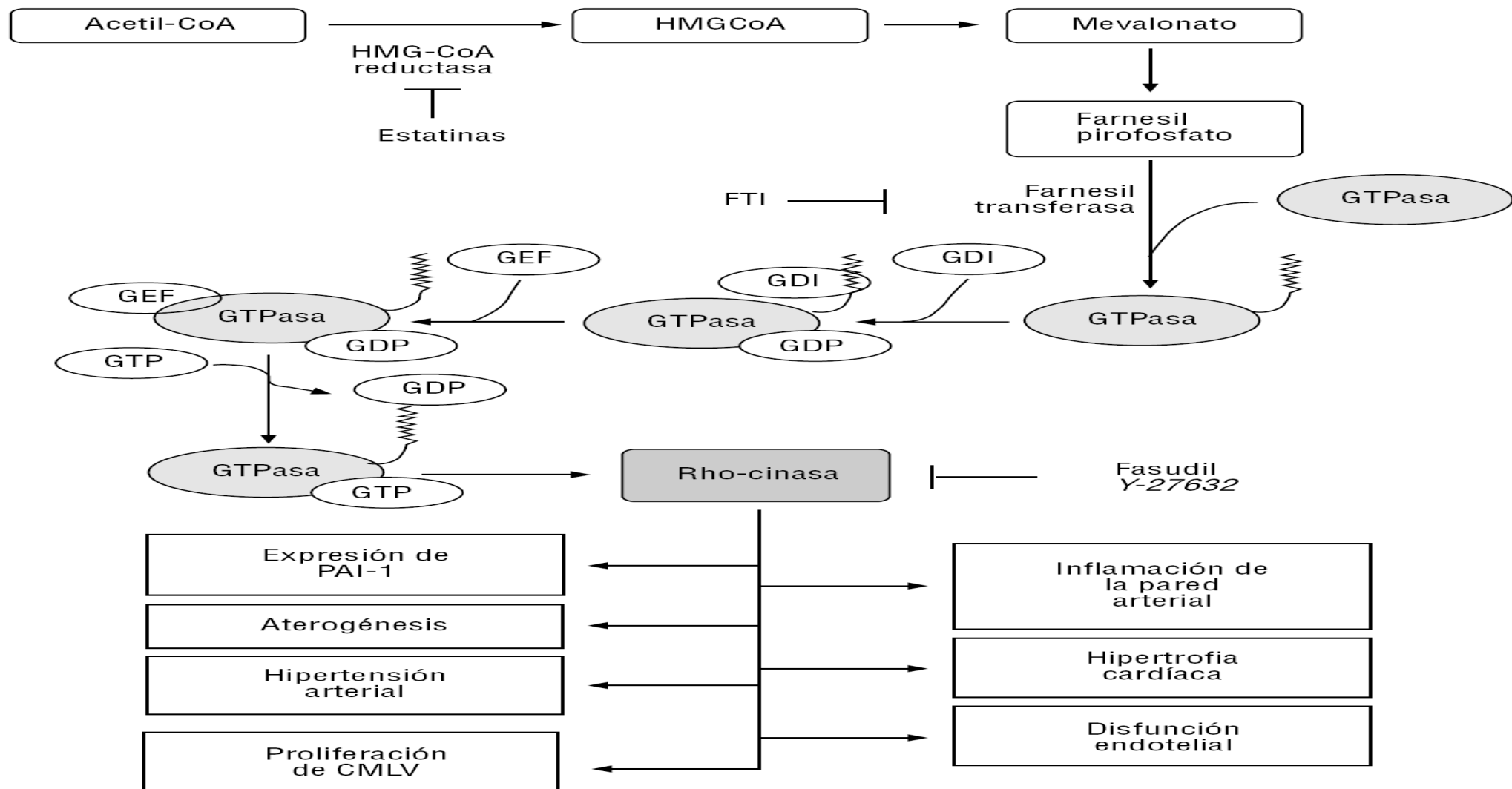
Cardiovasculares

Hipertensión arterial
Vasospasmo cerebral y coronario
Reestenosis postangioplastia
Hipertensión pulmonar
Disfunción eréctil

No cardiovasculares

Asma bronquial
Parto prematuro
Cáncer (angiogénesis, proliferación celular, movilidad y migración de células cancerosas)

Tomada de Somlyo et al⁵⁹.



IS (Indoxil sulfato)

- Alcanza hasta 50 veces su concentración en pacientes CKD
- Resulta del metabolismo del triptófano
- Tiene alta afinidad de unión a la albumina, situación que obstaculiza su remoción por la HD
- Es pro-oxidativa y pro-inflamatoria, gatilla respuesta inmune y estimula la progresión de la CKD
- Se cree que sus efectos deletéreos sobre el sistema CV es dosis dependiente

IS (Indoxil sulfato)

- Es una toxina urémica pro-trombotica ya que induce al FT en las células musculares lisas
- Influye negativamente en el proceso de reparación celular *in vitro*
- Factor predisponente de aterosclerosis
- Inhibe el oxido nítrico (al igual que P-Cresol).

AGEs (Productos de glicación avanzada)

- Son productos deletéreos producidos por la “reacción de Maillard”, donde se reducen AA, HDC, lípidos y ADN y son formadas en patologías donde hay alto nivel de estrés oxidativo como CKD
- En CKD hay aumento de formación y menor eliminación
- La interacción entre AGEs y sus receptores (RAGEs) gatillan varios eventos intracelulares, como inflamación y estrés oxidativo, llevando a disfunción endotelial, rigidez arterial y a complicaciones CV

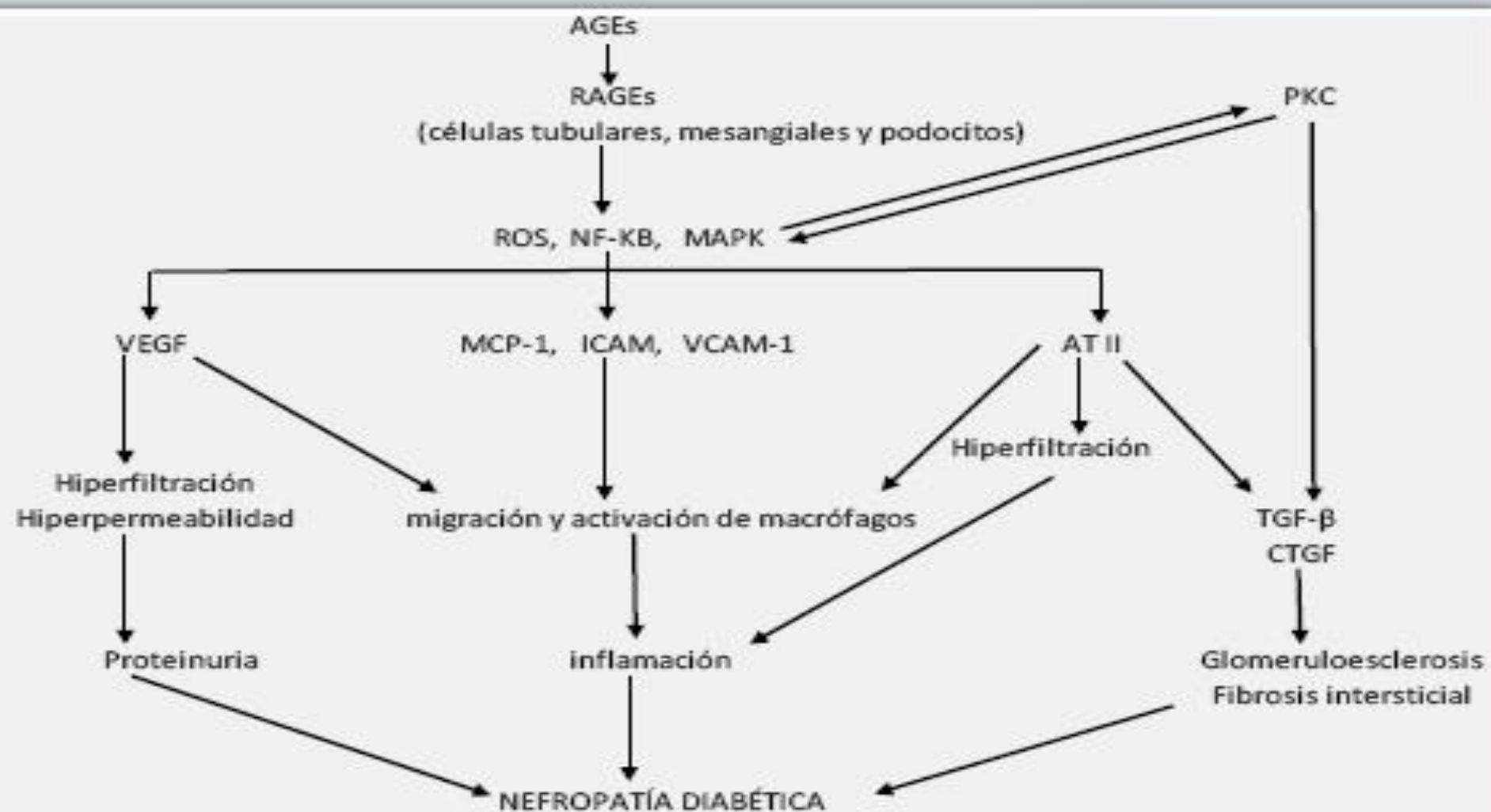
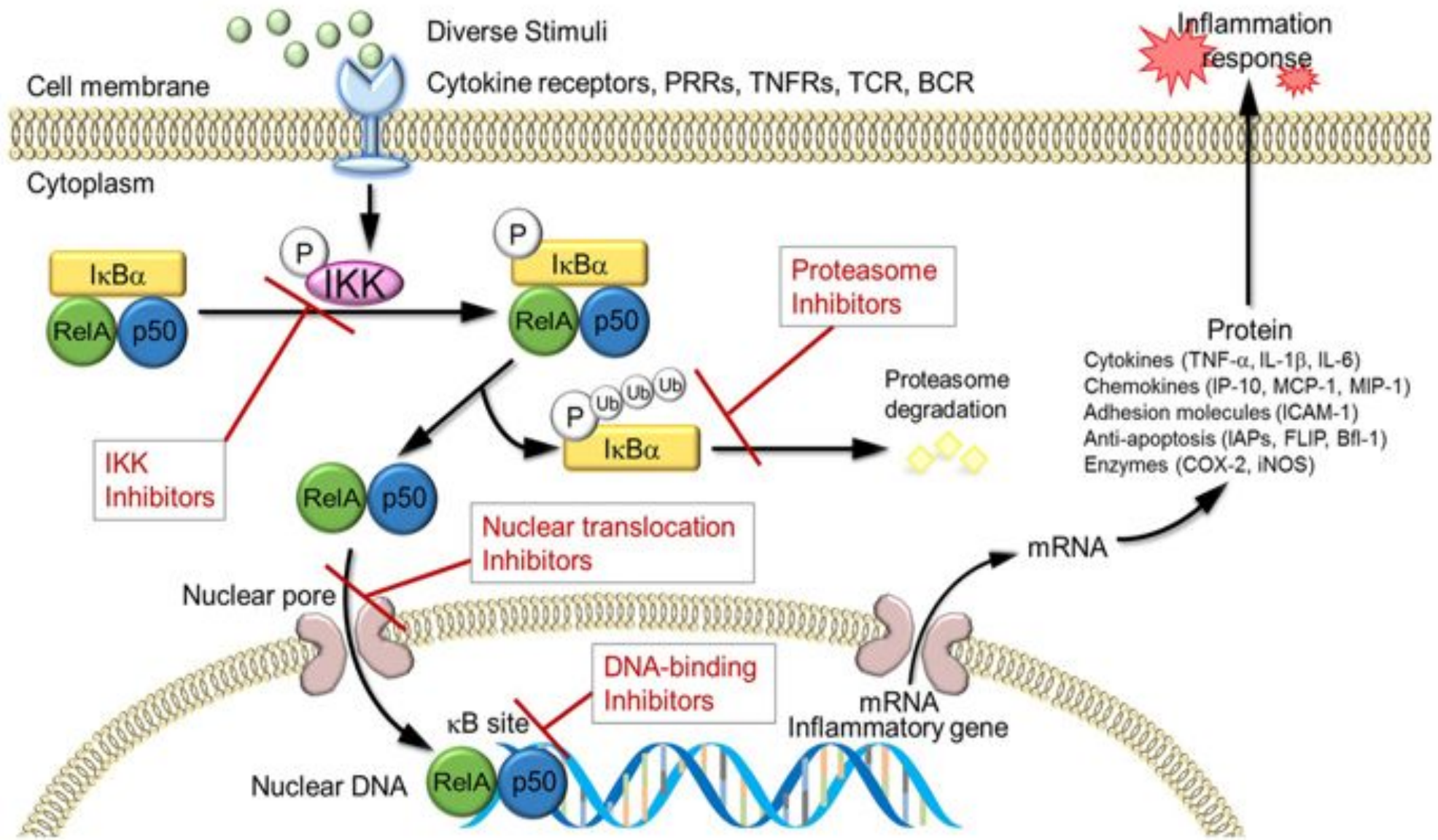
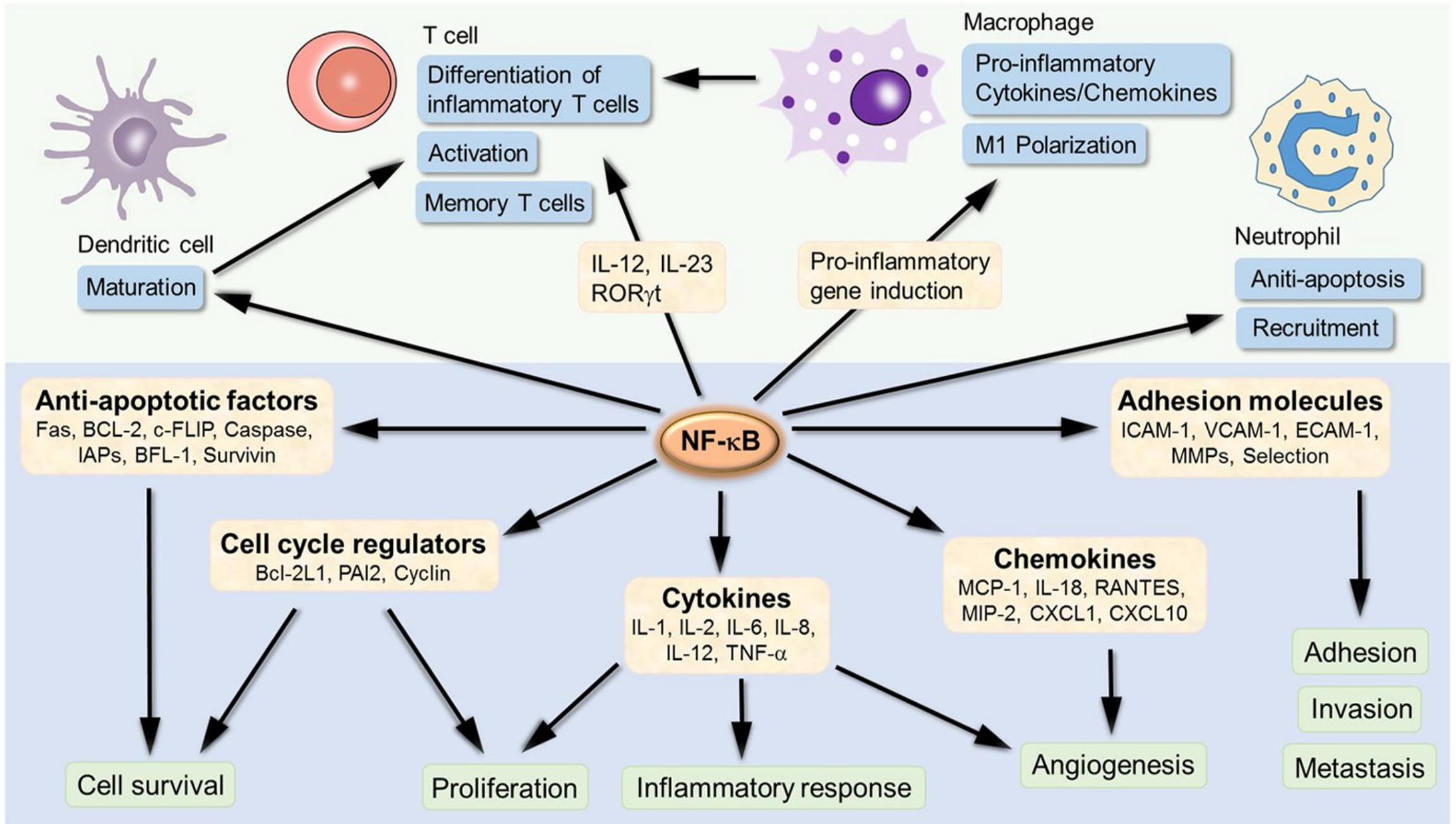


Figura 2. Papel del eje AGE: RAGE en la patofisiología de la nefropatía diabética

N-Oxido de Trimetilamina (TMAO)

- Generada por microbiota intestinal a través del metabolismo de la colina y carnitina de la dieta y luego oxidado por el hígado en TMAO
- Es mediador de ECV
- Se vio correlación entre niveles de TMO y aterosclerosis
- Promueve la inflamación vascular a través de la vía de señalización de NFkB
- Modula la función plaquetaria y promueve la generación de fenómenos protrombóticos in vitro
- El estudio HEMO vio que sus concentraciones en hemodiálisis fue 10 a 20 veces mas que pacientes sanos





Acido indolacético (IAA)

- Es de la familia del IS (Indole uremic toxin)
- Hay información preclínica que indica que los túbulos proximales poseen transportadores de las toxinas urémicas indólicas
- Son dos transportadores de drogas de la familia de las OAT 1 y 3 (transportadores de aniones orgánicos)
- El bloqueo parcial de estos por drogas que compiten por el tiene el potencial para aumentar los niveles de ciertas toxinas
- Por ejemplo los AINES (diclofenac y ketoprofeno) disminuye el clearance de IS e IAA en un 71 y un 82% respectivamente

Acido indolacético (IAA)

- AHR: Receptor celular de solutos indoles
- Su activación en células endoteliales y células musculares lisas vasculares incrementa la expresión y actividad de factores tisulares que genera un estado procoagulante
- Activación de AHR por IAA e IS genera disfunción vascular
- Antagonistas AHR podría ser una herramienta terapéutica a estudiar
- La vía del AHR parece estar involucrada en el efecto de IAA e IS en las PGP

PGP (Glicoproteína-P)

- Conocida como Proteína-1 resistente a múltiples drogas
- Es una glucoproteína de membrana que tiene como función expulsar gran cantidad de sustancias al exterior celular
- Crea un flujo de expulsión de la célula dependiente de ATP con una amplia especificidad de sustrato
- Expresada en células intestinales, hepáticas, renales, BHE, BHT
- Algunas células tumorales también expresan gran cantidad de PGP siendo esta causa importante de la multirresistencia a los fármacos empleados en cáncer

PGP (Glicoproteina P)

- Pertenece a la superfamilia de los transportadores ABC
- Es una bomba de flujo de salida de fármacos dependiente de ATP
- Transporta diversos sustratos a través de la membrana
 - Tacrolimus
 - Ciclosporina
 - Vinblastina
 - Etoposido
 - Esteroides
 - Antiretrovirales
 - Otros inmunosupresores

Acido indolacético (IAA)

- IS se cree que aumenta la expresión de PGP
- En pacientes con elevados niveles de IS necesitan mayores dosis de ciclosporina para lograr el mismo efecto terapéutico que aquellos con niveles normales de IS
- La modulación de transportes de drogas por toxinas urémicas es un concepto importante ya que podría explicar la diferencia de eficacia de tratamiento entre una persona con y sin CKD

N-Metil-2-piridona-5-Carboxamida (2PY)

- Proteína de bajo peso molecular, hidrosoluble
- Toxina urémica que no posee unión a proteínas
- Se eleva progresivamente con la IRC
- Se cree que estaría involucrado en hiperfosfatemia

Estrés oxidativo, disfunción endotelial y ECV

- El estrés oxidativo es considerado como un desbalance entre la producción y degradación de ROS
- Uremia es una condición pro oxidante
- Dado que el riñón es fuente antioxidante, su disfunción genera un estado oxidativo
- Contribuye a la progresión de la ERC debido a que promueve la isquemia renal al incitar la lesión glomerular a través de la estimulación de la muerte celular y estimulando la inflamación

Estrés oxidativo, disfunción endotelial y ECV

- ADMA (Dimetil-arginina) se asoció con disminución de la síntesis de ON (Se lo considera un inhibidor competitivo endógeno) y es considerado como predictor de eventos CV y muerte tanto en ERCT como en población general
- En ERCT hay una disminución en el proceso de inactivación y eliminación de ADMA
- ADMA se lo considera un factor de riesgo para disfunción endotelial
- Genera aumento del espesor de la intima-media
- ADMA es un FDR independiente para la progresión de CKD y muerte
- Los productos oxidativos activan plaquetas, complemento y PMN

Estrés oxidativo, disfunción endotelial y ECV

- Liakopoulos et al. reportaron condiciones asociadas al estrés oxidativo en HD
 - Los pacientes en HD sufren excesivo estrés oxidativo ya que eliminan con la diálisis factores antioxidantes
 - HD promueve la formación de moléculas de oxígeno reactivas prooxidantes después de cada diálisis
- Bayet et al. y Morena et al. observaron menores niveles de vitamina C y E en pacientes en hemodiálisis
- En parte todo se explica por la disfunción mitocondrial de los pacientes CKD y en HD

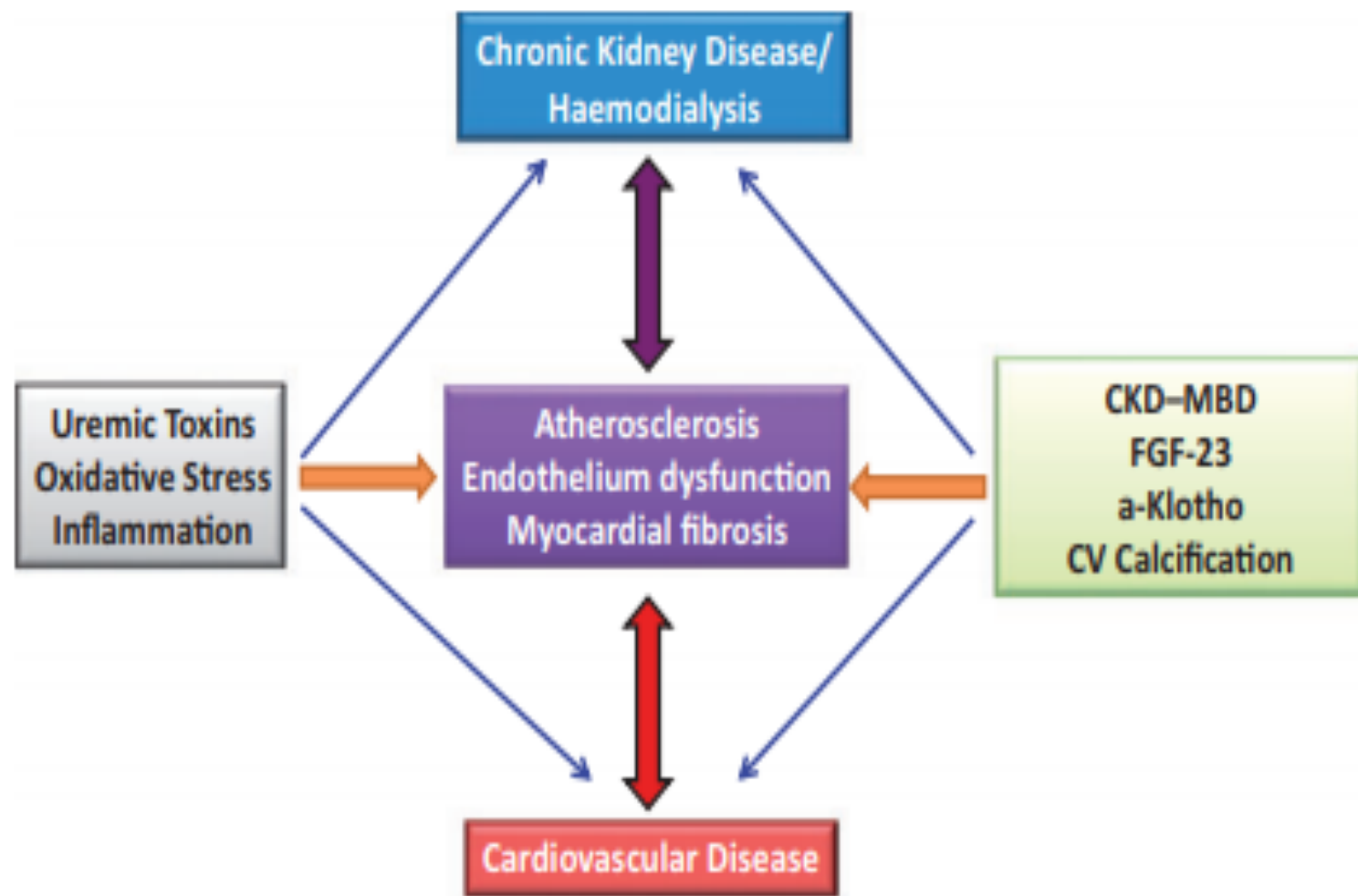


FIGURE 1: Cardiovascular disease in dialysis.

Inflamación crónica como factor de riesgo CV

- Pacientes con ERC presentan altos niveles de IL-6
- IL-6 se vio que es un predictor de mortalidad CV en pacientes en hemodiálisis
- ADMA se lo considera un factor contribuyente a la inflamación, ya que aumenta la producción de IL-6 y TNF-alfa
- Emrich et al. realizó un estudio con muestras de sangre de 528 pacientes con IRC estadios II-IV y observó una correlación entre el aumento de ADMA y la presencia de aterosclerosis y ECV

Carbamilacion proteica

- Modificación no enzimática que consiste en la unión del ácido isociánico con grupos funcionales de proteínas
- Esto genera una alteración estructural y funcional de las mismas
- Contribuye al desarrollo y progresión de enfermedades crónicas e inflamatorias como AR, aterosclerosis, ERC
- Han sido propuestos como biomarcadores en ciertas patologías


Carbamilacion proteica

- Sucede con niveles tóxicos de urea (De forma crónica, no aguda)

Generan trastornos en distintos grupos de órganos

- Barrera epitelial gastrointestinal: Disrupción de la misma, pasaje de bacterias a circulación e inflamación sistémica
- Ateroesclerosis por carbamilacion de LDL
- Fibrosis renal por carbamilación de albúmina
- Anemia por carbamilación de EPO
- La HD puede controlar los niveles de urea y carbamilacion

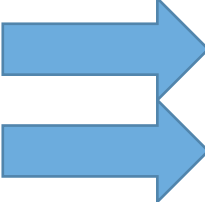
CKD-MBD y calcificaciones vasculares

- Aumentan la enfermedad CV
- Aumentan presión de pulso y disminuyen la perfusión coronaria
- HVI
- Estenosis aortica ( post-carga): 25-50 % en HD

GUÍAS KDIGO:

Rx abdomen lateral: Evaluar calcificaciones vasculares en estadios III-V de ERC

CKD-MBD y calcificaciones vasculares

Dos moléculas propuestas:  Fetuina A
Osteoprotegerina (OPG)

OPG

- ✓ Citokina soluble de la superfamilia del TNF
- ✓ Expresado en osteoblastos, células endoteliales, miocardio, células musculares lisas vasculares
- ✓ Regulada por citocinas inflamatorias
- ✓ Clave en la mineralización ectópica

CKD-MBD y calcificaciones vasculares

Fetúina-A

- ✓ Glicoproteína sintetizada por el hígado
- ✓ Potente inhibidor sistémico de calcificación
- ✓ Reactante negativo de fase aguda
- ✓ En pacientes en hemodiálisis se vio que su disminución se asoció a mayores calcificaciones vasculares y rigidez arterial
- ✓ Aumento de mortalidad CV
- ✓ Estudios asocian niveles elevados de fetúina-A con DBT

CKD-MBD y calcificaciones vasculares

Collado et al

- Predecir mortalidad CV en pacientes en hemodiálisis según valores de OPG y fetuina-A
- Asoció estos valores con enfermedad carotídea aterosclerótica
- Asociación valores elevados de OPG con aumento de calcificaciones
- Un metaanálisis reciente reportó aumento de mortalidad con aumento de OPG

Intento terapéutico con estudios randomizados controlados con drogas contra Nfkb-Rank ligando-OPG no se asoció con disminución de eventos CV en la población general

FGF-23, Klotho y ECV

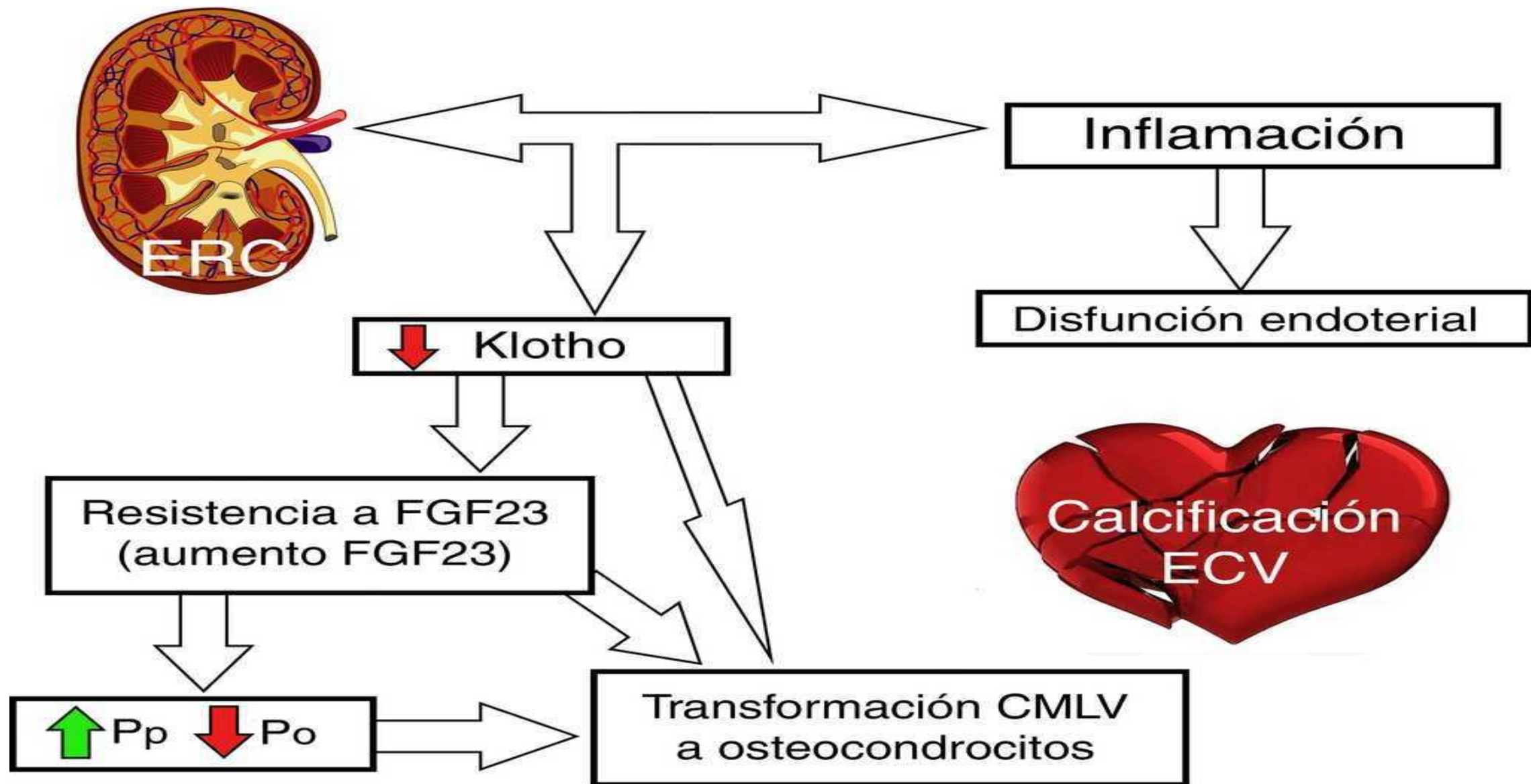
FGF-23

- . Sintetizado en huesos (osteoblastos y osteocitos)
- . Regula excreción de fósforo junto con PTH
- . Requiere de su correceptor klotho para actuar
- . Hipofosfatemia con fosfaturia
- . ERC: FGF 23 aumenta significativamente mas temprano que la PTH y el fósforo
- . En estadio II
- . Como klotho desciende en ERC, FGF no cumple su función fisiológica

FGF-23, Klotho y ECV

- FGF elevado + Klotho disminuido se asoció a:
 - . HVI
 - . Calcificaciones vasculares
 - . Fibrosis cardiaca
 - . Predictor de mortalidad independiente

Lo hace via activación de calcineurinas en células T (Independiente de Klotho)



Microbiota intestinal

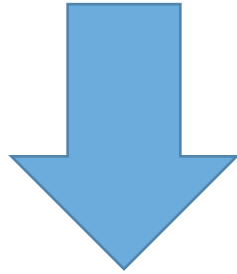
- HD induce isquemia intestinal durante periodos de hipotensión asociado a diálisis con la consecuente afectación de uniones estrechas del epitelio y translocación bacteriana con inflamación sistémica.
- Pacientes con ERC avanzada tienen alteración en estructura y función de microbiota intestinal
- Cambios en la composición de la microbiota (disminución del ratio bifidobacterium spp:enterobacteriaceae) produce aumento excesivo de toxinas urémicas como P-cresol, IS las cuales intervienen en la progresión de ERC y ECV

Acidosis y ECV

- Acidosis metabólica frecuente en CKD debido a la disminución en la capacidad de excretar ácidos no volátiles y de fabricar bicarbonato con la progresión de la ERC
- Contribuye a malnutrición, inflamación y CKD-MBD
- Acidosis metabólica fue asociado a enfermedad vascular periférica y disfunción diastólica

Conclusiones

- Importancia en comprender mecanismos fisiopatológicos



- Objetivos de nuevas pruebas terapéuticas