

Remodelaje arterial y función cardiovascular en el paciente con insuficiencia renal crónica

Comparación con la hipertensión arterial esencial.

*Patrick Wagner Grau**

Las enfermedades cardiovasculares constituyen una importante causa de morbilidad y de mortalidad en los pacientes insuficientes renales tratados con hemodiálisis (1). Las lesiones ateromatosas son, asimismo, una causa de importancia en la mortalidad de dichos enfermos y en el infarto del miocardio así como los accidentes vasculares cerebrales y las arteriopatías periféricas representan una co-morbilidad mayor en el curso de la insuficiencia renal crónica (IRC) (1, 2). La frecuencia de los accidentes cardiovasculares se atribuye comúnmente a la "aceleración de la aterosclerosis" en el paciente urémico (2) y el interés de la investigación se ha concentrado en los aspectos metabólicos de la aterogénesis y en sus consecuencias clínicas. Falta, sin embargo, probar que la formación de placas de ateroma sea realmente acelerada en el paciente urémico, y que la estructura y la composición de la placa sea similar a la que se observa en la población general. El aumento de mortalidad no es una prueba de la aceleración de un proceso fisiopatológico y la frecuencia de complicaciones ateromatosas puede explicarse por la acumulación de los factores de riesgo de aterogénesis en estos pacientes. Estos son numerosos, algunos no específicos como la edad, el tabaquismo, el sexo masculino, la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, las alteraciones lipídicas, la resistencia a la insulina; otros pudieran estar más ligados al estado urémico como las anomalías fosfocálcicas, las carencias vitamínicas y la hiperhomocisteinemia, la hipoalbuminemia, la malnutrición, la activación de citoquinas... En esas condiciones, resulta verosímil que el proceso de aterogénesis no es, propiamente hablando, "acelerado" por la insuficiencia renal, sino más bien potencializado por la suma de factores de riesgo.

La teoría de la "ateroesclerosis acelerada" en el paciente urémico (2) ha orientado la investigación sobre los mecanismos metabólicos de la aterogénesis, dejando de lado la existencia de otros factores fisiopatológicos implicados en los cambios de estructura y de función arterial. La aterosclerosis, caracterizada

por la presencia de placas de ateroma, no es sino uno de los aspectos de la respuesta estructural de la pared arterial a los diferentes factores hemodinámicos o metabólicos que interfieren con el proceso "natural" de envejecimiento. Las respuestas de los vasos, en particular las condicionadas por las variaciones hemodinámicas, son más complejas y variadas, llevando a un "remodelaje" arterial diferente del que está ligado a la constitución de la placa de ateroma y cuyas consecuencias clínicas no están ligadas a la aparición de trastornos isquémicos. La aterosclerosis y la aterogénesis del paciente con IRC han sido objeto de numerosas publicaciones, seminarios y congresos y no serán objeto de discusión en esta revisión, que será consagrada a otros aspectos del remodelaje arterial, en particular aquéllos que guardan relación con las alteraciones hemodinámicas y que serán agrupadas bajo el término propio de arterioesclerosis.

Remodelaje vascular

La pared arterial es un tejido activo, constituido por diversas poblaciones celulares (células endoteliales, células musculares lisas, fibroblastos ligados entre sí por un complejo sistema de comunicación intracelular bajo la influencia de sistemas neurohumorales y tróficos. Los vasos son sensibles a las variaciones de las fuerzas mecánicas a las que están sometidos y son capaces de adoptar su estructura, "remodelarse", frente a las nuevas condiciones hemodinámicas (3). Las células endoteliales desempeñan un rol particularmente importante en el remodelaje vascular siendo simultáneamente captadoras y transductoras de la señal activadora, sintetizando y liberando sustancias tróficas y otros mediadores de acción auto-y/o paracrina (3). Las señales que puede desencadenar el proceso de remodelaje arterial son muy variadas, incluyendo numerosas sustancias vasoactivas, mediadores de la inflamación, pero principalmente fuerzas de cizallamiento ligadas a las variaciones de flujo y las fuerzas de tensión ligadas a los cambios de presión intra-arterial (4, 6). Una de las razones principales del remodelaje arterial es el mantenimiento constante de

* Médico internista - Nefrólogo.

estas fuerzas parietales que resultan de estas modificaciones hemodinámicas (3), (6), (7).

La fuerza de cizallamiento τ es una fuerza de frotamiento ejercida por el flujo sanguíneo sobre la superficie endotelial, y que depende del gradiente de velocidad a la pared arterial. En el caso de un escurrimiento laminar en que el perfil de velocidad sanguínea es parabólico, T es proporcional al flujo (Q) y a la viscosidad sanguínea (μ) y es inversamente proporcional al radio del vaso (r), de acuerdo con la fórmula:

$$T = 4 \mu Q / N \cdot r^3$$

Las fuerzas de cizallamiento son susceptibles de aumentar en las siguientes condiciones: aumento de viscosidad sanguínea, incremento del flujo sanguíneo y/o disminución del diámetro vascular, siendo estos dos últimos factores responsables del aumento de gradiente de velocidad a la pared.

Las fuerzas de tensión experimentales por el conjunto de la pared arterial (6) se ejercen principalmente en la dirección de la circunferencia. Son directamente proporcionales a la presión transmural (P), al radio del vaso r y son inversamente proporcionales al espesor de la pared de éste (h), y se expresa, según la ley de Laplace, por la fórmula:

$$O = P \cdot r / h$$

Las fuerzas de tensión aumentan si la presión transmural se eleva y el radio del vaso aumenta. El mantenimiento constante de la fuerza de tensión es, en uno o otro caso, obtenido por el espesamiento parietal (h), es decir, por hipertrofia de la pared. Las fuerzas de cizallamiento y de tensión son interactivas. Así, toda variación del radio, en respuesta a variaciones de la fuerza de cizallamiento, provocará un cambio en la tensión parietal.

Las características geométricas y estructurales del remodelaje arterial dependen, en gran parte, del tipo de fuerza mecánica a la que se halla sometido el vaso sanguíneo (3, 7).

El aumento de tensión parietal induce la síntesis de sustancias vasoconstrictoras, de factores mitogénicos, de PDGF así como de sustancias moduladoras de la matriz extracelular (8, 12), que llevan a una hipertrofia del músculo liso y a un aumento del contenido en colágeno y en elastina de la pared arterial, con un incremento del grosor del vaso sanguíneo.

Por este hecho, en respuesta a la elevación tensional, la relación entre el radio (r) y el espesor (h) de la arteria disminuye de manera de compensar el

aumento de presión (4, 13). El cambio de la relación r/h puede ser consecuencia de la hipertrofia parietal (arterias grandes) o consecuencia de un re-arreglo estructural de la pared sin aumento de la masa parietal ("remodelaje eutrófico" de las arterias de resistencia) (4). Estos cambios que se hallan en la base del aumento de las resistencias periféricas y de la hiperreactividad vascular en la hipertensión arterial, conducen a la normalización de las fuerzas de tensión.

Otra forma de remodelaje implica, de modo primario, cambios arteriales ligados a las modificaciones del flujo y de las fuerzas del cizallamiento (5, 6). Las observaciones clínicas y experimentales indican que el aumento crónico del flujo arterial induce un incremento proporcional de diámetro del vaso (14), mientras que la disminución del flujo se traduce por una reducción de los vasos (9, 6, 15). El ejemplo más típico de esta forma de remodelaje es el de la dilatación arterial asociada a la creación de una fístula arterio-venosa (14, 16) o la dilatación de las arterias colaterales después de una oclusión arterial (17). El aumento de diámetro representa un mecanismo compensador que lleva a la normalización de las fuerzas de cizallamiento. La variación del diámetro arterial, inducido por las modificaciones de flujo, es un fenómeno que puede ser puramente agudo y funcional (vasodilatación), pero igualmente crónico, en cuyo caso se produce un remodelaje estructural con reorganización de los componentes celulares y extracelulares de la pared arterial (18, 19). Los cambios agudos del diámetro arterial implican al endotelio e involucran mecanismos complejos (3, 18, 19, 20, 21):

- activación de los canales de potasio que inducen una hiperpolarización celular (22, 23);
- liberación de ON y de prostaciclina (24), (25).

Los mecanismos implicados en el proceso de remodelaje crónico son menos evidentes, pero los trabajos experimentales muestran que implican igualmente la presencia de un endotelio capaz de detectar los cambios de las fuerzas de cizallamiento (5, 26). El aumento del diámetro arterial en respuesta al incremento crónico del flujo se acompaña, en general, de proliferación tisular y de engrosamiento parietal. Este aumento de la masa íntimomedial del vaso puede ser atribuido al incremento de tensión parietal debido a la vasodilatación. Sin embargo, recientes trabajos sugieren que el remodelaje parietal puede estar directamente ligado a los cambios del flujo sanguíneo y a la acción del ON sobre la producción de factores tróficos (27) puesto que las fuerzas de cizallamiento aumentan no sólo la activación de la ON-sintasa, sino también la expresión del gen que codifica a PDGF y al factor de crecimiento fibroblástico (FCF) y también al TGF-B1 (11), (28), (29).

Las fuerzas de cizallamiento y las de tensión son interactivas. Es menester hacer notar, no obstante, que la respuesta estructural no será totalmente idéntica según la fuerza dominante. Las fuerzas circunferenciales (tensionales), provocan sobre todo una hipertrofia de la capa media, mientras que las fuerzas de cizallamiento modifican principalmente las dimensiones y la estructura de la íntima (30, 31). Es de notar, por fin, que el remodelaje arterial se acompaña de cambios funcionales diferentes de acuerdo con el mecanismo iniciador del proceso.

Remodelaje y función arterial

La función de las arterias no consiste solamente en "conducir" la sangre del corazón hasta los tejidos (función de conducción) sino también en amortiguar la intensidad de las pulsaciones (función de amortiguamiento), ligada a la intermitencia de la eyección ventricular izquierda (32, 33). Estos dos aspectos de la función arterial han de ser tratados en forma separada puesto que dependen de factores fisiológicos diferentes, y su alteración no tiene las mismas consecuencias:

- las anomalías de la función de conducción están ligadas a variaciones del diámetro del vaso, y provocan alteraciones de la conductancia arterial;
- las anomalías de la función de amortiguamiento son consecuencia de los cambios en las propiedades viscoelásticas de la capa media de los vasos y provocan una disminución de la distensibilidad arterial.

Función de conducción arterial

La eficacia de esta función está ligada a la importancia del calibre de las arterias y a la débil resistencia que oponen éstas al escurrimiento de la sangre, siendo la presión arterial media prácticamente constante entre la aorta ascendente y las arterias terminales (34).

La conductancia arterial es una función notablemente eficaz, puesto que en circunstancias que requieran un aumento de perfusión, el débito de base puede aumentar de 8 a 10 veces.

Esta capacidad de adaptación funcional depende de las variaciones que se hallan, antes que nada, bajo la dependencia del endotelio, el que responde a las modificaciones de las fuerzas de cizallamiento y/o a la acción directa de numerosos factores humorales por la síntesis y liberación de factores vasorrelajantes (ON, prostaciclina, factor hiperpolarizante) o vaso-

constrictores que controlan la motilidad y el diámetro de las arterias (3, 18, 19, 21, 22, 23, 24, 25).

La conductancia de las arterias puede ser modificada por razones funcionales (la vasodilatación endotelio-dependiente se halla limitada en ciertas circunstancias tales como hipertensión arterial, tabaquismo, insuficiencia cardíaca) (35, 36, 37) o como consecuencia de un remodelaje estructural. Este puede llevar a una dilatación en caso de aumento crónico del débito sanguíneo (16, 27), pero, en clínica, la alteración de la función de conducción se debe principalmente a un remodelaje que lleva a la disminución de la luz vascular, en general por aterosclerosis, displasia fibromuscular o reestenosis después de angioplastia (32, 38, 39).

La aterosclerosis, caracterizada por la formación de placas, constituye el tipo de patología que compromete casi exclusivamente a la función de conducción y cuyo efecto mayor consiste en la alteración de la perfusión de los órganos y de los tejidos por delante de la estenosis. (32, 33). La aterosclerosis es antes que nada una enfermedad de la íntima, localizada y de distribución irregular (aorta ascendente, carótidas internas, coronarias, aorta abdominal, arterias femorales), que se acompaña de una disminución del calibre arterial y de dilataciones focales frente a las estenosis (40, 41). Las lesiones ateromatosas pueden hallarse en la vecindad de zonas totalmente normales. Los mecanismos de la aterogénesis son complejos, incluyendo la interacción de las células sanguíneas, modificada por la presencia de trastornos del metabolismo lipídico, la liberación de mediadores de la inflamación y de factores de la coagulación... La aterogénesis es también influenciada por las alteraciones hemodinámicas, en particular las variaciones de las fuerzas de cizallamiento (42, 43, 44). El sexo masculino, el tabaquismo, la hipertensión arterial y el envejecimiento son factores no específicos que favorecen la presencia del ateroma. Ello es particularmente cierto para el envejecimiento, pues la presencia de las placas se halla estadísticamente ligada a la edad. Sin embargo, el envejecimiento arterial resulta ser de naturaleza diferente a la de la aterosclerosis ya que afecta al sistema arterial de modo difuso y se acompaña principalmente de anomalías de la función de amortiguamiento (32, 33).

Función de amortiguamiento de las arterias

La función de amortiguamiento consiste en minimizar la pulsatilidad de la presión arterial, ligada a la intermitencia de la contracción del ventrículo izquierdo. Durante el sístole, alrededor del 50% del volumen sistólico fluye directamente en la circulación pe-

riférica, el 50% restante se acumula en la aorta y los grandes troncos arteriales, provocando la distensión de sus paredes que almacenan una parte de la energía producida por la contracción ventricular (32, 33, 40). Esta energía sirve, en diástole, para restituir el volumen de sangre acumulado por la aorta durante el sístole. Esta función (llamada habitualmente "windkessel") permite transformar un débito sanguíneo pulsátil, a nivel de la aorta y de las arterias centrales, en un flujo continuo a nivel de los tejidos (32, 33).

Esta función es muy eficaz en los sujetos jóvenes, pues el gasto energético ligado a la pulsatilidad del flujo y de la presión no sobrepasa más que en un 10 a 15% al que sería necesario para mantener un débito continuo idéntico (32, 33). La eficacia de la función de amortiguamiento depende, en primer lugar, de las características geométricas del árbol arterial y de las propiedades biomecánicas de sus paredes, evaluadas por la *compliance* o la *distensibilidad* o también por el *módulo elástico* (32, 33, 40). La *compliance* (C) de una arteria se define por la relación del aumento de su diámetro (ΔD) (o volumen) inducido por un incremento ΔP de la presión transmural: $C = \Delta D / \Delta P$. La *distensibilidad* (D_i) se define por la relación del aumento relativo ΔD /diámetro diastólico inicial (D) inducido por un incremento ΔP : $D_i = \Delta D / D \cdot \Delta P$. La *compliance* y la *distensibilidad* dependen tanto de la geometría del vaso sanguíneo como de las propiedades intrínsecas de los materiales que constituyen la pared, los que pueden ser definidos en términos de módulos de elasticidad (32, 33, 40).

Las propiedades viscoelásticas de las arterias determinan la amplitud de las ondas de presión así como su propagación y su reflexión a lo largo del sistema arterial (32, 33). La eyección de un volumen de sangre en la aorta produce una onda de choque primaria (onda de presión incidente) tanto más amplia cuanto menos distensible es la arteria. Esta onda se propaga a lo largo del sistema arterial a una velocidad (VOP = velocidad de onda del pulso) que aumenta con la rigidez de las arterias (32, 33).

Así, por el hecho de la disminución progresiva de la distensibilidad arterial entre la aorta torácica y las arterias periféricas, la VOP se acelera progresivamente a lo largo del árbol arterial, facilitando el movimiento centrífugo de la columna de sangre contenida en las arterias. La onda de presión incidente será reflejada en todo punto de discontinuidad o de variación de propiedad mecánica o geométrica del árbol arterial, bajo la forma de una onda de reflexión (32, 33, 45, 46). Esta onda, que es una contrapulsión natural, se desplazará desde la periferia hacia la aorta. Las ondas incidentes y reflejadas se hallan en cons-

tante interacción; así la amplitud y la forma finales de la onda de presión medida, que es la suma de las ondas incidentes y reflejadas, dependerá de su respectiva amplitud y de su fase (32, 33, 45, 46). En la periferia arterial, las ondas incidentes están próximas a los sitios de reflexión y ambas ondas se hallan en fase; la suma es "total" (45).

Como la aorta está alejada de los sitios de reflexión, las ondas reflejadas sólo llegarán hasta ella con retardo (tiempo de retorno de la onda reflejada); las ondas incidentes y reflejadas no están en fase (45). La distensibilidad arterial es el determinante principal de la función de amortiguamiento puesto que es de ella que dependen tanto la amplitud de las ondas de presión como la VOP y, por lo tanto, el hecho de que las ondas se hallen en fase.

Las presiones arteriales sistólica y diferencial son más bajas a nivel aórtico que en la periferia (32, 33, 47).

La disminución de la *compliance* se traducirá por un aumento de las presiones sistólica y pulsada y también por anomalías de la propagación y de la amplificación de las ondas de presión arterial (32, 33). La disminución de la *compliance* arterial producirá un aumento de la amplitud de la onda de presión arterial por un efecto directo (la onda de presión generada por la eyección ventricular será tanto más amplia cuanto más rígidas sean la aorta y las arterias centrales) y por un efecto indirecto, aumentando la VOP y provocando un retorno precoz de las ondas de reflexión hacia la aorta y las arterias centrales (40). El mecanismo directo es responsable del incremento de las presiones sistólica y pulsada en el conjunto del árbol arterial, el mecanismo indirecto es responsable de un aumento anormal (índice del aumento) de la presión aórtica y de las arterias centrales provocando una disminución, e incluso una abolición del fenómeno de amplificación (40). El retorno precoz de la onda reflejada no provoca sólo un aumento anormal de la presión sistólica aórtica y del índice de tiempo/tensión sistólica (ITSS: integral de presión sistólica/ tiempo sistólico), sino también una disminución del índice de tensión/tiempo diastólico (ITTD: integral de presión diastólica/tiempo diastólico) y de la relación ITTD/ITTS o índice de viabilidad subendocárdica (32, 48). Estas anomalías llevan al incremento de las fuerzas telesistólicas del ventrículo izquierdo y al desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda (49), así como a alteraciones de la circulación coronaria a expensas del flujo sanguíneo sub-endocárdico, que es proporcional a la relación ITTD/ ITTS (48, 50).

La arterioesclerosis constituye la primera causa de alteración de la función de amortiguamiento (32,

40). A diferencia de la aterosclerosis, se trata de un proceso difuso que no provoca trastornos de la función de conducción (40). Considerada frecuentemente como un fenómeno de envejecimiento "fisiológico", la arterioesclerosis ataca a todos los sujetos, incluso a los que están indemnes de ateroma. El compromiso arterial es difuso y se caracteriza por un aumento del diámetro del conjunto del árbol arterial y un engrosamiento de la pared de los vasos que afecta particularmente a la íntima (51, 52). La matriz extracelular de las arterias experimenta modificaciones caracterizadas por un aumento del contenido de colágeno y de la relación colágeno-elastina (53, 54). En la media, se produce una disminución de las fibras de elastina así como su degeneración, caracterizada por adelgazamiento y fragmentación de las mismas. Las alteraciones estructurales de la pared vascular pudieran ser consecuencia del "desgaste mecánico" y de las "fracturas de fatiga" que experimentan las fibras elásticas, debidos a la repetición cíclica de las fuerzas mecánicas que sufre la arteria con cada contracción cardíaca (40). Dicho "envejecimiento" no afecta de modo homogéneo al conjunto del sistema arterial: es pronunciado a nivel de las arterias de tipo elástico como la aorta o la arteria carótida común, mientras que el efecto de la edad es menos pronunciado a nivel de las arterias de tipo muscular (55). La principal consecuencia funcional de estas modificaciones consiste en la rigidificación de las arterias y la disminución de la compliance que resulta de ellas, y que se encuentra en la raíz del aumento de las presiones sistólica y diferencial en el sujeto mayor.

La hipertrofia de la pared arterial se observa asimismo en la HTA, frecuentemente considerada como un ejemplo de "arterioesclerosis acelerada" (56, 57). Existen, sin embargo, diferencias entre las alteraciones ligadas a la edad y las que se deben a la HTA: no se observa necesariamente dilatación arterial en la HTA- y, si el envejecimiento se caracteriza sobre todo por la disminución del contenido de elastina de la pared arterial, la hipertensión se caracteriza particularmente por un aumento del contenido de colágeno (30).

La arterioesclerosis, en tanto tal, no perturba la función de conducción (32, 33, 40). En los países occidentales, empero, que la arterioesclerosis y la aterosclerosis son dos condiciones que coexisten frecuentemente no sería más que por el hecho que ambas progresan con la edad y son influenciadas por mecanismos comunes. El desarrollo de las técnicas ultrasonográficas permite una visualización directa de las paredes arteriales y la evaluación de la presencia de placas de ateroma así como la medición directa de los caracteres geométricos de los segmentos no ateroma-

tosos. Resulta, por este hecho, posible estudiar separadamente los factores fisiopatológicos ligados a la presencia del ateroma y aquéllos que se hallan más particularmente ligados a las variaciones no ateromatosas.

Remodelaje arterial en el paciente con uremia crónica (con exclusión del ateroma)

El sistema arterial del paciente con insuficiencia renal experimenta un "remodelaje" bastante similar al que se observa durante el envejecimiento, pero a una edad más precoz que en una población testigo (58). Las principales variaciones observadas son una dilatación-hipertrofia difusa del árbol arterial, asociada a una disminución de la distensibilidad de los vasos. Aun cuando una parte de estas modificaciones esté ligada al fenómeno mismo de envejecimiento, es menester tomar en consideración otros mecanismos más específicos de la insuficiencia renal crónica, en particular el aumento de la velocidad y del flujo sanguíneo arterial, característicos del estado urémico.

Los aumentos crónicos del flujo arterial se acompañan de cambios estructurales con dilatación e hipertrofia compensadora de las arterias (6), (14), (16), (17). Ello ha sido demostrado experimentalmente en el animal; la creación de una fístula arteriovenosa se acompaña de un aumento del flujo y de una hipertrofia de la arteria (6), (20). Este mismo fenómeno se demuestra cuando se crea, en clínica, una fístula arteriovenosa para los requerimientos de la hemodiálisis (16). En los pacientes hemodializados, la fístula A-V, la anemia y la retención hidrosalina inducen un aumento crónico del débito arterial sistémico así como la velocidad del flujo sanguíneo, creando pues, las condiciones favorables para el remodelaje arterial. El aumento crónico del flujo sanguíneo es, asimismo, uno de los mecanismos responsables del aumento de las dimensiones internas del ventrículo izquierdo y de la hipertrofia ventricular izquierda (HVI) en el paciente insuficiente renal y da cuenta de la adaptación paralela de las dimensiones cardíacas y arterial (58). Aun a presión constante, el aumento del diámetro interno de las arterias se acompaña de un incremento de las fuerzas de tensión (ley de Laplace), y la hipertrofia de la íntima-media puede ser una adaptación secundaria al aumento crónico del débito sanguíneo, y es posible considerar que el aumento crónico del flujo arterial representa uno de los mecanismos de "la arterioesclerosis" en el paciente con uremia crónica.

El segundo factor mecánico, asociado a las alteraciones estructurales de las arterias, es el aumento primario (presión-dependiente) de las fuerzas de tensión

circunferencial de las paredes arteriales (3, 4, 71, 73). El aumento crónico de la fuerza de tensión, tal como se observa en la hipertensión arterial, constituye una causa mayor de hipertrofia vascular (59). En la hipertensión esencial, el aumento de presión se acompaña de una hipertrofia de la pared y de una disminución proporcional de la relación diámetro/espesor (3, 60, 61). En la insuficiencia renal crónica, aun cuando la presión arterial sea un factor de hipertrofia del vaso, el aumento de la fuerza parietal está asociado sobre todo con la dilatación de la arteria, y la relación espesor/diámetro de las arterias no está correlacionada con las cifras tensionales. Las razones de esta diferencia no son claras, pero es posible que las arterias tengan una capacidad de respuesta limitada frente a una "agresión" que asocie una fuerza de flujo y de presión. Esto ha sido observado a nivel de las arterias de la fístula arteriovenosa y en ciertas condiciones experimentales, y pudiera estar ligado al hecho de que los factores hemodinámicos poseen diferentes efectos sobre la íntima y la media (31). Dobrin y col. han mostrado que las variaciones del flujo inducen modificaciones en la íntima mientras que las fuerzas de tensión actúan sobre la media (31).

Así, se observa un engrosamiento de la íntima en caso de débito bajo mientras que el engrosamiento de la media es consecuencia del aumento de tensión parietal. En la insuficiencia renal, el incremento de la tensión parietal pudiera aumentar el espesor de la media, pero el incremento del flujo podría disminuir el de la íntima lo que daría cuenta de la falta de correlación entre la presión y la relación diámetro/grosor. En la medida en que las técnicas actuales son incapaces de distinguir la íntima de la media, esta hipótesis no puede ser verificada.

El aumento del grosor de la íntima-media se acompaña, en el paciente con IRC, de una disminución tanto de la compliance como de la distensibilidad arterial. La distensibilidad arterial depende no sólo de las propiedades mecánicas de la pared vascular, sino asimismo de la presión operacional a la cual ella es determinada. En la hipertensión esencial se ha demostrado que la disminución de la distensibilidad arterial se debe, sobre todo, a la elevación tensional y no al aumento del grosor de la pared arterial (62). En efecto, estudiada a presión arterial comparable (condiciones isobáricas), la distensibilidad arterial en la HTA esencial es superior o idéntica a la de los sujetos normotensos (62, 63). Ello es muy diferente de la observación hecha en el paciente insuficiente renal, en el cual la disminución de la distensibilidad arterial se observa para presiones arteriales comparables a las de los sujetos testigos (56, 64) y cuya disminución es

proporcional al aumento del grosor íntimo medial (58).

Además, en la IRC la relación entre la hipertrofia de la pared arterial y la disminución de la distensibilidad es independiente tanto del nivel tensional como de la edad. Esta diferencia implica que la hipertrofia vascular es cualitativamente diferente en la IRC como lo sugiere fuertemente el módulo de elasticidad aumentada (58). La naturaleza de esta diferencia deberá ser determinada, pero ciertos datos permiten pensar que el aumento de contenido de calcio y de colágeno de la pared arterial pudieran desempeñar un papel (65, 66). El remodelaje arterial se halla, asimismo, bajo la influencia de numerosos factores humorales: sustancias vasomotoras, factores de crecimiento, citoquinas, etc. El rol de dichos factores en la arterioesclerosis del paciente insuficiente renal es aún poco conocido, aun cuando se hayan descrito diversas anomalías (asociadas al estado urémico o a su tratamiento empleando material no biocompatible).

Los cambios geométricos y estructurales de las arterias del paciente con IRC tendrán diferentes consecuencias sobre las funciones de amortiguamiento o de conducción. Las alteraciones de la función de amortiguamiento son la consecuencia directa de la disminución de la distensibilidad arterial y del aumento de la velocidad de propagación de la onda que resulta de la primera. Esta pérdida de distensibilidad se acompaña de una hiperpulsatilidad arterial con un aumento de las presiones sistólica y diferencial. La hipertensión sistólica es generalizada pues, por el hecho del aumento de la VOP, el retorno de las ondas de reflexión es precoz, aumentando las presiones sistólicas a nivel de la aorta y del ventrículo izquierdo y haciendo desaparecer la amplificación fisiológica de las presiones (67). Además, como el impacto de la onda reflejada se produce en el telesístole, es decir, al final del vaciamiento ventricular, la elevación de presión debida a la onda reflejada, aumenta aún más el incremento de la fuerza de contracción ventricular. De esta manera, una de las complicaciones asociadas a la hipertrofia arterial y a la disminución del poder de amortiguamiento arterial es el desarrollo de hipertrofia ventricular, complicación mayor en el paciente con IRC. Ello queda ilustrado por el paralelismo entre el grado de hipertrofia ventricular izquierda y el de la pared arterial (58) y la correlación entre la disminución de la distensibilidad arterial y el desarrollo de hipertrofia ventricular. Estas correlaciones existen independientemente de los efectos de la edad, del sexo, o de la superficie corporal, que son determinantes independientes de la geometría cardiovascular. Por otro lado, la HVI está asociada a las anomalías arteriales, igualmente por me-

dio de la dilatación de los vasos sanguíneos. En efecto, una arteria dilatada contiene un volumen de sangre aumentado, lo que impone un trabajo cardíaco suplementario, necesario para la compensación de las fuerzas de inercia aumentadas por el incremento de la columna sanguínea intraarterial.

La segunda consecuencia mayor de las alteraciones arteriales y de las anomalías de la función de amortiguamiento la constituye el trastorno de la perfusión coronaria, independientemente de la presencia de ateroma coronario (32, 40, 50, 58). Este fenómeno está directamente ligado al retorno precoz de las ondas de reflexión y a su suma con la onda incidente durante la eyección sistólica (y no en diástole como sería deseable) provocando un aumento anormal de la presión durante el sístole a expensas de las presiones telediastólica y diastólica mediana. Resulta de ello un consumo anormal de oxígeno durante el diástole. Se traduce por una disminución de la relación ITTD/ ITTS y una anormal repartición del flujo coronario a expensas del flujo subendocárdico aún en ausencia de lesiones oclusivas de las arterias coronarias (48, 56, 58). Los estudios experimentales han demostrado que la disminución de la distensibilidad de la aorta y de las arterias se acompaña de una disminución de perfusión subendocárdica, a pesar del aumento del débito coronario medio, así como de una disminución de la perfusión transmural del miocardio y de la aparición de isquemia subendocárdica (50).

La función de conducción depende ampliamente del diámetro arterial y este último está aumentado en el paciente con IRC. Ello se acompaña de un aumento del débito, particularmente visible a nivel de las arterias libres de lesiones ateromatosas, como son las arterias de los miembros superiores. Si el remodelaje arterial no altera la función de conducción al estado basal, no ocurre otro tanto en las situaciones agudas que requieren un incremento del débito. Esto ha sido demostrado por las alteraciones de la vasodilatación post-isquémica que se caracteriza, en el paciente con IRC, por una respuesta máxima disminuida, una vasodilatación de menor duración y un defecto en la recuperación de la "deuda" "del débito" (68). Estas alteraciones se hallan íntimamente ligadas al remodelaje arterial y existe una significativa correlación entre el grado de hipertrofia íntimo-medial y la disminución de la respuesta a la isquemia. Como la vasodilatación postisquémica es, en gran medida, endotelio-dependiente, estos resultados indican que el remodelaje arterial observado en el paciente con IRC se acompaña de disfunción endotelial. Joannides y col (68) han estudiado la respuesta directa de la arteria radial a la inhalación de nitratos. Sus resultados

demuestran una disminución de la dilatación debida al ON exógeno. Estos estudios sugieren que el endotelio vascular del paciente con IRC libera menos ON o si no que existe una disminución de la sensibilidad vascular al ON. La disminución de liberación (o de producción de ON) pudiera deberse a la presencia de inhibidores de la ON-sintasa constitutiva (69), mientras que la disminución de sensibilidad al ON exógeno pudiera estar ligada a la presencia de factores vasoconstrictores (endotelina) (70) o a una disminución de la síntesis de factores vasodilatadores (prostaciclina) (71).

Existen numerosos indicios que evocan una estimulación endotelial crónica en el paciente urémico, en particular un aumento de la tasa circulante de trombomodulina, de factor von Willebrand así como de endotelina (70, 72). La estimulación crónica del endotelio y las anomalías que resultan de ella pueden ser consecuencia de un aumento crónico del flujo sanguíneo y de las fuerzas de cizallamiento (73). Esto podría explicar la relación que existe entre el remodelaje (flujo-dependiente) de la pared arterial y la respuesta anormal de la vasodilatación postisquémica de las arterias del antebrazo. Además, el suero urémico induce una disfunción endotelial caracterizado por la alteración de las propiedades de la matriz subendotelial (74), y las tasas "urémicas" de ácido oxálico inhiben la replicación y la migración de las células endoteliales humanas in vitro (75).

Conclusiones y perspectivas

Las complicaciones vasculares del paciente con IRC están ligadas a dos formas mayores de alteraciones arteriales, como son la aterosclerosis y la arterioesclerosis. Si el fenómeno de aceleración del ateroma se discute en el paciente urémico, la arterioesclerosis se ve realmente acelerada. Ella se caracteriza por una dilatación-hipertrofia difusa del árbol arterial y una disminución de la distensibilidad de las arterias. Independientemente del efecto propio del envejecimiento, la arterioesclerosis es, sobre todo, debida a ciertas anomalías hemodinámicas:

1º Aumento de los débitos arteriales y de la velocidad del flujo sanguíneo y

2º Aumento de las tensiones parietales por incremento sea de los diámetros arteriales, sea de la presión arterial. Las principales consecuencias de la pérdida de distensibilidad arterial son la hipertrofia ventricular izquierda, asociada a trastornos de la perfusión coronaria, y una respuesta anormal del endotelio vascular que se acompaña de una disminución de la reserva de perfusión en las situaciones de estrés hemodinámico.

En ausencia de estudios controlados, resulta actualmente difícil proponer protocolos de intervención terapéutica destinados a prevenir o tratar las alteraciones arteriales. Los estudios controlados sobre el efecto de las drogas antihipertensivas en el paciente urémico han demostrado que éstas mejoran la distensibilidad arterial sin que sea posible concluir si se trata de un efecto puramente pasivo, ligado al efecto antihipertensor, o si dicho efecto se halla ligado a ciertas modificaciones de estructura y de geometría

de las arterias (76), (77). Además, siendo la anemia uno de los principales factores responsables del aumento crónico del débito sanguíneo, parece lógico pensar que su tratamiento precoz pudiera tener un cierto efecto preventivo sobre el remodelaje arterioesclerótico y sus consecuencias. Aquí también es necesario llevar a cabo ensayos controlados. El mismo comentario se aplica al tratamiento y a la prevención del ateroma.

BIBLIOGRAFIA

- Raine AEG, Margreiter R et al.- Report on management of renal failure in Europe, XXII, 1991, *Nephrol Dial Transplant*, 1992, 7C suppl. 2): 7-35.
- Lindner A, Charra B et al.- Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N. Engl J. Med.*, 1974, 290: 697-701.
- Gibbons GH, Dzau VJ. The emerging concept of vascular remodeling. *N Engl J, Med*, 1994, 330: 1431-1438.
- Mulvany M J. The fourth Sir George Pickering Memorial Lecture. The structure of the resistance vasculature in essential hypertension. *J Hypertens*, 1987, 5: 129-136.
- Langille BL, O'Donnell F. Reductions in arterial diameter produced by chronic decreases in blood flow are endothelium-dependent. *Science*, 1986, 231: 405-407.
- Kamiya A, Togawa T- Adaptive regulation of wall shear stress to flow change in the canine carotid artery. *Am J Physiol*, 1980, 239, H14-H21.
- Glagov S, Zarins CK et al.- Facteurs mécaniques intervenant dans la pathogénie, la localisation et l' évolution des plaques athéroscléreuses. In: JP Camillieri, CL Berry, JN Fiessinger, J Barićty. *Les maladies de la paroi artérielle*. Paris, Flammarion Médecine-Sciences, 1987: 193-213.
- Harder DR. Pressure-induced myogenic activation of cat cerebral arteries is dependent on intact endothelium. *Circ Res*, 1987, 60: 102-107.
- Tozzi CA, Poiani GJ et al.- Pressure-induced connective tissue synthesis in pulmonary artery segments is dependent on intact endothelium. *J Clin Invest*, 1989, 84: 1005-1012.
- Iba T, Shin Tet al.- Stimulation of endothelial secretion of tissue-type plasminogen activator by repetitive stretch. *J Surg Res*, 1991, 50: 457-460.
- Gibbons GH, Pratt RE et al.- Vascular smooth muscle cell hypertrophy vs hyperplasia. Autocrine transforming growth factor-B1 expression determine growth response to angiotensin II. *J Clin Invest*, 1992, 90, 456-461.
- Battagay EJ, Raines EW et al. TGF-B induces bimodal proliferation of connective tissue cells via complex control of an autocrine PDGF loop. *Cell*, 1990, 63: 515-524.
- Baumbach GL, Heilstad DD.- Remodeling of cerebral arterioles in chronic hypertension. *Hypertension* 1989, 13, 968-972.
- Schumacer HB- Aneurysm development and degenerative changes in dilated artery proximal to arterio-venous fistula. *Surg Gynecol Obstet*, 1970, 130: 1-12.
- Guyton JR, Hartley CJ. Flow restriction of one carotid artery in juvenile rats inhibits growth of arterial diameter. *Am J Physiol*, 1985, 248: H540-H546.
- Girerd X, London G et al.- Remodeling of the radial artery and chronic increase in shear stress. *Hypertension*, 1996, 27 (part 2), 799-803.
- Mulvihill DA, Harvey SC.- The mechanisms of the development of collateral circulation. *N Engl J Med*, 1931, 104: 1032-1038.
- Zarins CK, Zatina MA et al. Shear stress regulation of artery lumen diameter in experimental atherogenesis. *J Vasc Surg*, 1987, 5: 413-420.
- Davies PF, Tripathi SC. Mechanical stress mechanisms and the cell. *An endothelial paradigm*. *Circ Res*, 1993, 72; 239-245.
- Pohl V, Holtz J et al. Crucial role of endothelium in the vasodilator response to increased flow in vivo. *Hypertension*. 1996, 8: 37-44.
- Hull SS JR. Kaiser L et al. Endothelium dependent flow induced dilation of canine femoral and saphenous arteries. *Blood Vessels*, 1986, 23: 183-198.
- Olesen SP. Haemodynamic shear stress activates a K⁺ current in vascular endothelial cells. *Nature*, 1988, 331: 168-170.
- Natache M, Gaub HE. Hydrodynamic hyperpolarisation of endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci. USA*, 1988, 85: 1841-1843.
- Koller A, Sun D et al. Corelease of nitric oxide and prostaglandins mediates flow-dependent dilation of rat gracilis muscle arterioles. *Am J Physiol*, 1994, 267: H326-H332.
- Moncada S, Palmer RMJ et al. Nitric oxide. *Physiology, pathophysiology and pharmacology*. *Pharmacol Rev*, 1991, 43.
- Tohida K, Masuda H et al. Difference in dilatation between endothelium -preserved and desquamated- segments in the flow-loaded rat common carotid artery. *Arterioscler Tromb*, 1992, 12: 519-528.
- Tronc F, Wassef M et al. Role of NO in flow-induced remodeling of the rabbit common carotid artery. *Arterioscler Tromb. Vasc. Biol.*, 1996, 16; 1256-1262.
- Hsieh HJ., Li Nq et al. Shear-induced platelet-derived growth factor gene expression in human endothelial cells is mediated by protein kinase C. *J Cell Physiol*, 1992, 150: 552-558.
- Hassid A, Arabshahi H. Nitric oxide selectively amplifies FGF-2 induced mitogenesis in primary rat aortic muscle cells. *Am J Physiol*, 1994, 267; H 1040-H1048.

30. Tegui A., Levy B. Biologie de la paroi artérielle: aspects normaux et pathologiques. Paris, Masson, 1994, 87 pages.
31. Dobrin PB, Littooy FN et al. Mechanical factors predisposing to intimal hyperplasia and medial thickening in autogenous vein grafts. *Surgery*, 1989, 105: 393-400.
32. O'Rourke MF. Arterial function in health and disease. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1992, 276 pages.
33. Nichols WW, O'Rourke MF. Vascular impedance. In: Mc Donald's blood flow in arteries: theoretic, experimental and clinical principles. 3rd Edition, London, Edward Arnold Publisher, 1990, 456.
34. Krooker EJ, Wood EH. Comparison of simultaneously recorded central and peripheral arterial pressure pulses during rest, exercise and tilted position in man. *Circ Res*, 1995, 3, 623-632.
35. Panza JA, Quyyumi AA et al. Abnormal endothelium-dependent vascular hypertension. *N Engl J Med*, 1990, 323: 22-27.
36. Kiowski W, Linder L et al. Diminished vascular response to inhibition of endothelium-derived nitric oxide and enhanced vasoconstriction to exogenously administered endothelin - 1 in clinically healthy smokers, *Circulation*, 1994, 90; 27-34.
37. Kubo Sh, Rector TS et al. Endothelium-dependent vasodilation is attenuated in patients with heart failure. *Circulation*, 1991, 84: 1589-1596.
38. Glagov S, Zartins C et al. Hemodynamics and atherosclerosis: insights and perspectives gained from studies of human arteries. *Arch Pathol Lab Med*, 1988, 112: 1018-1031.
39. Lindner V, Reidy MA. Proliferation of smooth muscle cells after vascular injury is inhibited by an antibody against basic fibroblast growth factor (b FGF). *Proc Natl Acad Sci USA*, 1991, 88: 3739-3743.
40. O'Rourke M. Mechanical principles in arterial disease. *Hypertension*. 1995; 26, 2-9.
41. Glagov S., Weisenberg E. et al. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med*. 1987, 316: 1371-1375.
42. Fry DL. Acute vascular endothelial changes associated with increased blood flow velocity gradients. *Circ Res*. 1968. 22: 165-197.
43. Caro CC, Nerem RM. Transport of 14C-4 cholesterol between serum and wall in the perfused dog common carotid artery. *Circ. Res*. 1973, 32: 187-205.
44. Glagov S, Zarins CK. Is intimal hyperplasia an adaptive response or a pathologic process? Observations on the nature of nonatherosclerotic intimal thickening. *J Vasc Surg*, 1989, 10; 571-573.
45. Burattini R, Knowlton GG et al. Two arterial effective reflecting sites may appear as one to the heart. *Circ Res*, 1991. 68; 85-99.
46. Murgo JP, Westerhof N. et al. Aortic input impedance in normal man: relationship to pressure wave forms. *Circulation*, 1980, 62: 105-116.
47. Nichols WW, Avolid AP et al. Effects of age and of hypertension on wave travel and reflections. In: MO'Rourke, M. Safar, V. Dzau eds. Arterial vasodilatation: mechanisms and therapy. London, Edward Arnold, 1993: 23-40.
48. Buckberg GD, Towers B et al. Subendocardial ischemia after cardiopulmonary bypass. *J. Thorac Cardiovasc Surg*, 1972, 64: 669-687.
49. Marchais SJ, Guérin AP et al. Wave reflections and cardiac hypertrophy in chronic uremia: influence of body size. *Hypertension*, 1993, 22: 876-883.
50. Watanabe H, Ohtsuka S, et al. Coronary circulation in dogs with an experimental decrease in aortic compliance. *J Am Coll Cardiol*, 1993, 21: 1497-1506.
51. Virmani R, Avolid AP et al. Effect of aging on aortic morphology in populations with high and low prevalence of hypertension and atherosclerosis. *Am J Pathol*, 1991, 139: 1119-1129.
52. Guyton JR, Lindsay KL et al. Comparison of aortic intima and inner media in young adult versus aging rats. *Am J Pathol*, 1983, 111: 234-236.
53. Fischer GM. Effects of spontaneous hypertension and age on arterial connective tissue in the rat. *Exp. Gerontol*, 1976, 11: 209-215.
54. Feldman SA, Glagov S. Transmedial collagen and elastin gradient in human aortas: reversal with age. *Atherosclerosis*, 1971, 13: 385-394.
55. Avolid AP, Chen S, et al. Effects of aging on changing arterial compliance and left ventricular load in a northern Chinese urban community. *Circulation*, 1983, 68: 50-58.
56. Wolinsky H. Long-term effects of hypertension on the rat aortic wall and their relation to concurrent aging changes. Morphological and chemical studies. *Circ Res*. 1972, 30: 301-309.
57. Glagov S, Zarins CK et al. Facteurs mécaniques intervenant dans la pathogénie, la localisation et l'évolution des plaques athérosclérotiques. In: JP Camillieri, GL Berry, JN Fiesinger, J Bariéty eds. Maladies de la paroi artérielle. Paris, Flammarion Médecine-Sciences, 1987: 187-213.
58. London GM, Guérin AP et al. Cardiac and arterial interactions in endstage renal disease (ESRD). *Kidney Int*, 1996, 50: 600-608.
59. Owens GK, Reidy MA. Hyperplastic growth response of vascular smooth muscle cells following induction of acute hypertension in rats by aortic coarctation. *Circ Res*, 1985, 57: 685-705.
60. Roman MJ, Saba PS et al. Parallel cardiac and vascular adaptation in hypertension. *Circulation* 1992, 86: 1909-1918.
61. Boutouric P, Laurent S et al. Common carotid artery stiffness and patterns of LVH in hypertensive patients. *Hypertension* 1995, 25 (part 1): 651-659.
62. Laurent S, Girerd et al. Elastic modulus of the artery wall material is not increased in patients with essential hypertension. *Arterioscler Thromb*, 1994, 14; 1223-1231.
63. Hayoz D, Rutschmann B et al. Conduit artery compliance and distensibility are not necessary reduced in hypertension. *Hypertension*, 1992, 20: 1-6.
64. London GM, Marchais SJ et al. Aortic and large artery compliance in ESRD. *Kidney Int*, 1990, 37: 137-142.
65. Ibel LS, Alfrey AL et al. Arterial calcification and pathology in uremic patients undergoing dialysis. *Am J Med*, 1979, 66: 790-796.
66. Amann K, Neusus R et al. Changes of vascular architecture are independent of blood pressure in experimental uremia. *Am J Hypertens*, 1995, 8: 409-417.
67. London GM, Guérin AP et al. Increased systolic pressure in chronic uremia: role of arterial wave reflections. *Hypertension*, 1992, 20: 10-19.

68. Joannides R, Bakkali ELH et al. Altered nitric oxide pathway in large peripheral arteries on hemodialysis patients. *J Hypertens*, 1996, 14 (suppl. 1): A 121.
69. Vallance P, Leone A et al. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in CRF. *Lancet*, 1992, 339; 572-575.
70. Koyama Y., Tabata T et al. Plasma endothelin levels in patients with uremia. *Lancet*, 1989, 1: 991-992.
71. De Nucci G, Thomas R et al. Pressor effects of circulating endothelin are limited by its removal in the pulmonary circulation and by the release of prostacyclin and EDRF. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1989, 85: 9797-9800.
72. Gris JC, Branger B et al. Increased cardiovascular risk factors and features of endothelial activation and dysfunction in dialyzed uremic patients. *Kidney Int*, 1994, 46: 807-813.
73. Yoshizumi M, Kurihara H et al Hemodynamic shear stress stimulates endothelin production by cultures endothelial cells. *Biochem Biophys Res commun*, 1989, 161: 859-864.
74. Aznar-Salatti J, Escolar G et al. Uremic medium causes endothelial cell dysfunction characterized by an alteration of the properties of its subendothelial matrix. *Nephrol Dial Transplant*, 1995, 10: 2199-2204.
75. Levin RI, Kantoff PW et al. Uremic levels of oxalic acid suppress replication and migration of human endothelial cells. *Arterioscler*, 1990, 10: 198-207.
76. Lonson GM, Marchais SJ et al. Salt and water retention and calcium blockade in uremia. *Circulation*, 1990, 82: 105-113.
77. London GM, Pannier B et al. Cardiac hypertrophy, aortic compliance, peripheral resistance and wave reflection in ESRD: comparative effects of ACE inhibition and calcium channel blockade. *Circulation*, 1994, 90: 2786-2796.