Nr.15
Mai 2010
apariție lunară

FOAIE DE INFORMARE MEDICALĂ

Publicație a Filialei Bucureşti a Societății Române de Cardiologie

Fondator Prof. Dr. Ioan Tiberiu Nanea

Programul sesiunii de lucrări din 31 mai 2010 a Filialei Bucureşti a S.R.C.

Tema: NOUTĂȚI ÎN TRATAMENTUL ARITMIILOR CARDIACE

Program ştiinţific:

Ora 18-18 ^{20} **Tratamentul actual în sincopa de cauză cardio-vasculară: up-date**
Daniel Gherasim, Radu Ciudin, Institutul de Urgență pentru Boli Cardio-Vasculare Prof C.C Iliescu, Fundeni

Ora 18^{20}-18^{40} **Opțiuni actuale în tratamentul ablativ al fibrilației atriale**
Călin Siliste, Spitalul Universitar de Urgență Bucureşti

Ora 18^{40}-19 **Cardiostimularea permanentă la pacienții cu transpoziție corectată de vase mari**
Ioana Ghiorghiu, Radu Ciudin, , Institutul de Urgență pentru Boli Cardio-Vasculare Prof C.C Iliescu, Fundeni

Ora 19-19^{10} **Mai este cardiostimularea bicamerală o soluție de tratament la pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică obstructivă?**
Magdalena Gurzun, *Irina Şerban, Bogdan Popescu, Radu Ciudin, ,* Institutul de Urgență pentru Boli Cardio-Vasculare Prof C.C Iliescu, Fundeni

Ora 19^{10}-19^{30} **Tratamentul prin resincronizare cardiacă în insuficiența cardiacă severă**
Radu Vătăşescu, Spitalul de Urgență, Floreasca

Ora 19 ^{20} -20 **Discuții**

gsk GlaxoSmithKline

Cuprinsul revistei numărul 15.

A. Rezumatul lucrărilor prezentate la sesiunea din 26 aprilie 2010

Tema: ASPECTE ALE INTERRELAȚIILOR RINICHI-INIMĂ ÎN PATOLOGIE

Program ştiinţific:

1. **Particularităţi ale tratamentului hipertensiunii arteriale în Boala cronică de rinichi**
   Conf. Dr. Mircea Penescu, Spitalul Clinic de Nefrologie „Dr.Carol Davila”

2. **Nefropatia aterosclerotică - este indicată revascularizarea?**
   Prof. Dr. Gabriel Mircescu, Spitalul Clinic de Nefrologie „Dr.Carol Davila”

3. **Factori de risc tradiţionali şi non-tradiţionali în Boala cronică de rinichi**
   Dr. Ligia Petrescu, Spitalul Clinic de Nefrologie „Dr.Carol Davila”

4. **Există sindroame cardio-renale?**
   Dr. Cristina Căpuşă**,** Spitalul Clinic de Nefrologie „Dr.Carol Davila”

B. Întrebări, răspunsuri, comentarii

C. Interpretarea ecocardiografiilor din numărul precedent

D. Imagistică: ECG blitz

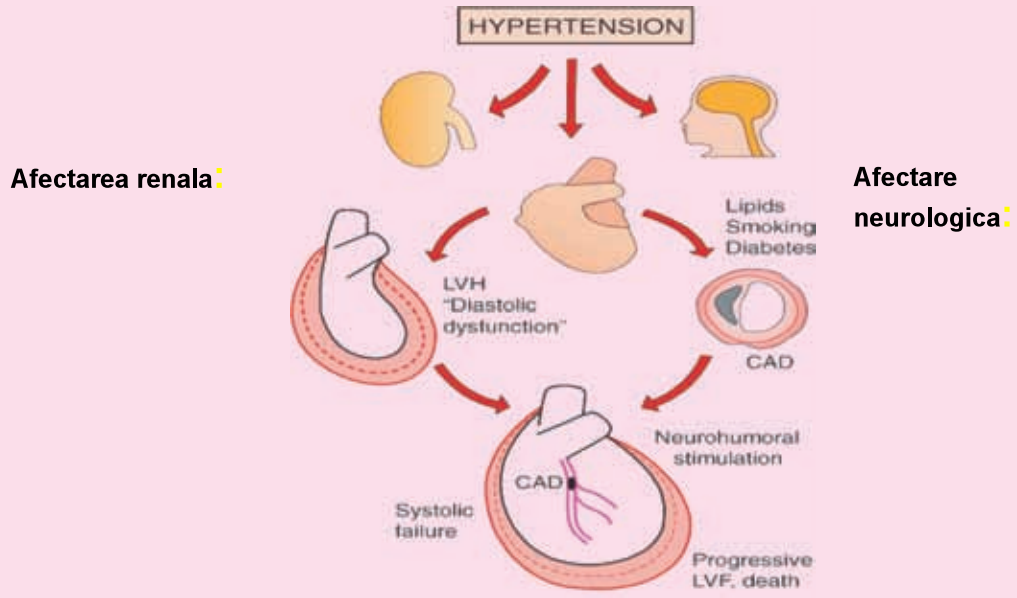
gsk GlaxoSmithKline

Particularităţi ale tratamentului hipertensiunii arteriale în Boala Cronică de Rinichi

Conf. Dr Mircea Penescu, Spitalul Clinic de Nefrologie Dr.Carol Davila

- În conformitate cu rapoartele World Helth Organization, 600 milioane de oameni din întreaga lume sunt hipertensivi iar hipertensiunea arterială este responsabilă de 3 milioane decese annual.
- În Statele Unite, 50 milioane persoane suferă de HTA (presiunea sistolică peste 140 mmHg şi/sau presiunea diastolică peste 90 mmHg, sau pacienţii care se afla sub tratament)
- Dacă se includ toate persoanele cu creşteri tensionale diastolice sau sistolice izolate, peste 50% dintre toţi cetăţenii Statelor Unite în vârstă de peste 65 ani sunt hipertensivi. În 85-90% din cazuri, HTA este esenţială iar în 5-10% din cazuri HTA sunt de cauze renale, prin boli renale bilaterale parenchimatoase.
- Numai 1-2% din cazurile de HTA sunt datorate unor boli potenţial vindecabile.
- Subdiagnosticarea şi ignorarea terapeutică reprezintă regula "jumătăţilor"
  - ½ dintre hiperensivi nu sunt diagnosticaţi
  - ½ dintre hipertensivii diagnosticaţi nu sunt trataţi
  - ½ din cei trataţi nu realizează un control adecvat al TA

Organele ţintă afectate de HTA sunt sistemul nervos, cordul, retina, arterele periferice şi rinichiul (fig 1)



Principiile medicinei interne; Harrison, vol 1, 2003

Fig. 1. Afectarea organelor ţintă în HTA

Pe lângă impactul valorilor tensionale asupra organelor țintă, s-a dovedit că un alt parametru, presiunea pulsului, reprezintă cel mai corect predictor al riscului cardio-vascular şi de afectare renală, fiind un marker de " arterial stiffness".

Relația rinichi-HTA este complexă şi biunivocă.

- Boala cronică de rinichi (BRC) determină creşteri ale TA. HTA este prezentă la ~80% din pacienții cu BCR. Prevalența HTA creşte liniar pe masură ce scade rata filtratului glomerular (RFG)
- HTA accelerează rata declinului funcției renale, fapt intuit de la începutul secolului, dar demonstrat doar în ultimile 2 decenii.

Rinichiul intervine în homeostazia tensiunii arteriale prin mecanisme multiple:

- Secreția de substanțe depresoare: prostaglandine (PG), sistemul kalikrein-kiniogen-kinine
- Inactivarea unor substanțe presoare extrarenale (substanțe renin-like)
- Secreția de substanțe vasopresoare (renină)
- Reglarea volemiei şi a balanței electrolitice, rinichiul fiind organul ''țintă'' al acțiunii unor hormoni care controlează volumul şi compoziția lichidelor din organism (aldosteron, ADH, catecolamine, parathormon, calcitonină, glucocorticoizii, hormoni tiroidieni, insulină, glucagon, progesteron)
- Secreția unor substanțe derivate din endoteliu:
  1. relaxante (EDRF,prostaciclină, trombomodulină, adenozină, ionii de amoniu)
  2. contractile (EDCF sau endotelină, tromboxanul, AII, serotonină, acidul arahidonic, anionii superoxizi)

HTA din BRC apare prin mecanisme particulare:

- Hiperparatiroidismul secundar → creşte Ca intracelular. → Vasoconstricție HTA
- Tratamentul cu eritropoietină (ESA) → Hct → HTA
- Presiunea pulsului (PP) crescută şi HTA sistolică izolată (rigiditate aortică)
- Pacienții cu BRC sunt nondippers

Glomerulul normal (fig.2) este o structură complexă, bogat inervată, cu proprietăți secretorii şi vasomotricitate.

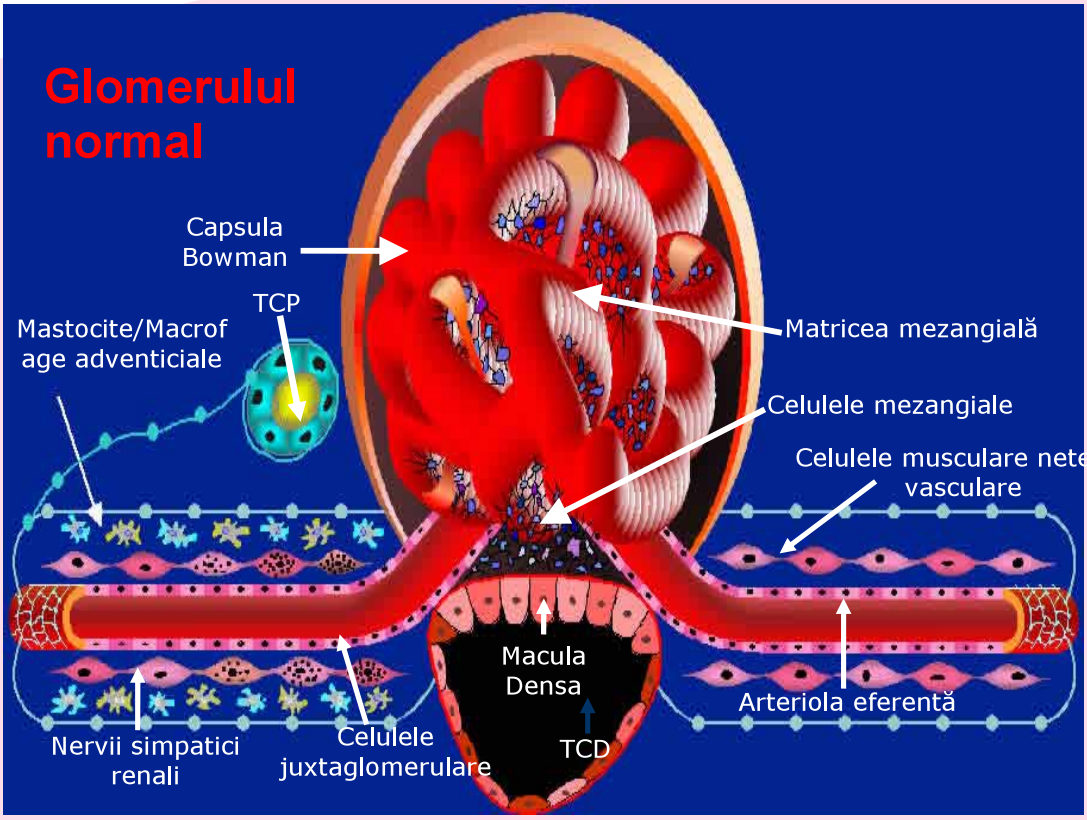


Fig. 2 Glomerulul normal

Aparatul juxtaglomerular (fig. 3) joacă un rol important în homeostazia presională şi în apariția HTA. El este un organ endocrin ataşat nefronilor individuali şi este format din:

- **Macula densa din porțiunea proximală a tubului distal al nefronului**
  - Arteriola aferentă situată cel mai aproape de acelaşi nefron
  - 2 tipuri de celule care intervin între macula densa şi arteriolă în regiunea mesangială:
    - Celule mesangiale granulare, conținând granule cu prorenină, precursor al reninei; ele sunt celule musculare uşor modificate care secretă renina în arteriolele aferente
    - Celule agranulare lacis
- **Nervi simpatici aflați în strânsă apropiere de celulele granulare**

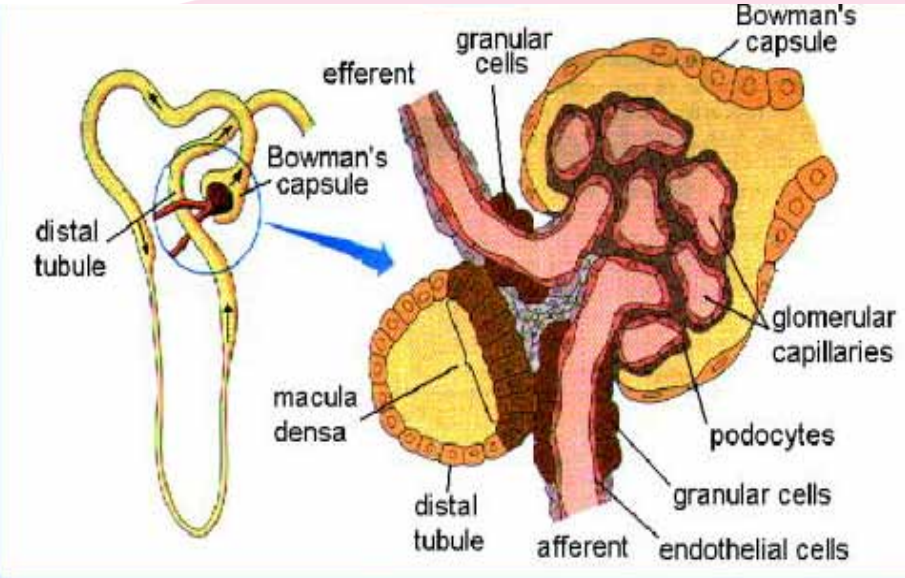


Fig. 3 Aparatul juxtaglomerular

Aparatul juxtaglomerular este placa turnantă a sistemului renină-angiotensină (fig. 4)

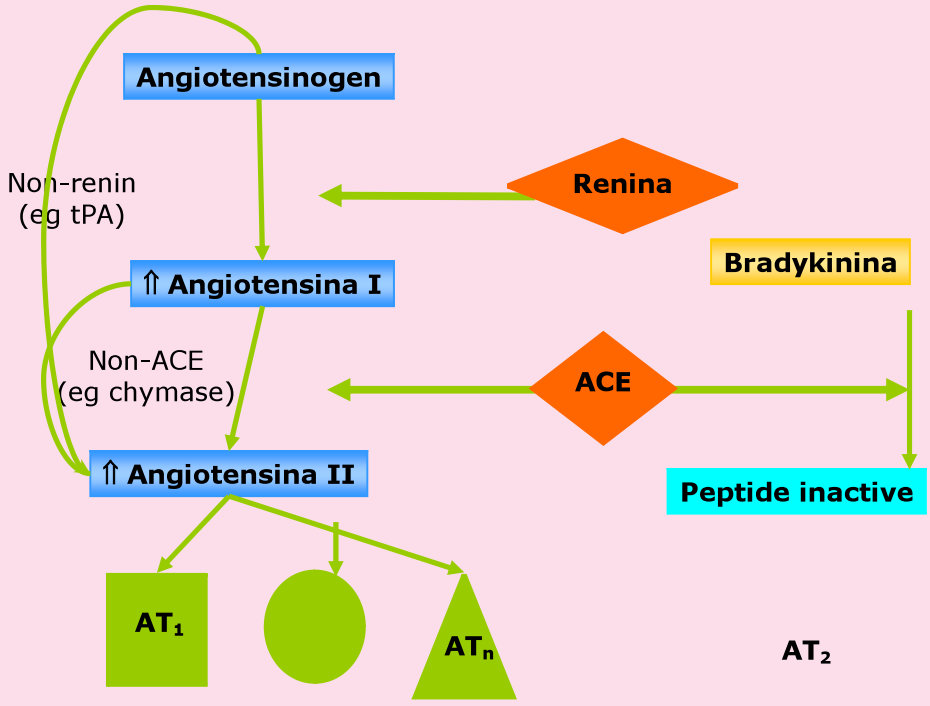


Fig. 4 Cascada renină-angiotensină

Angiotensina ll generată sistemic şi în arteriola aferentă interacţionează cu receptorii AT_1 localizaţi în diverse componente glomerulare (fig. 5)

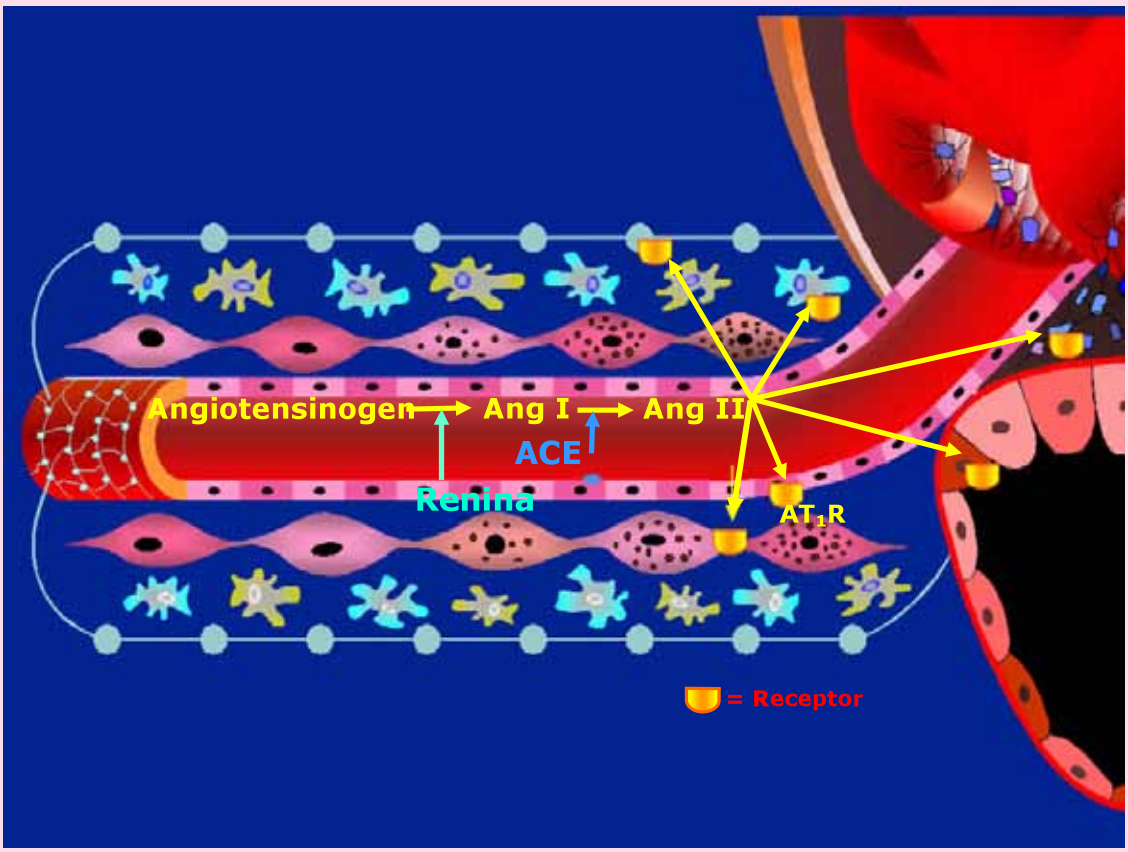


Fig. 5 Efectele renale ale ATll

Angiotensina I (Ang I) formată în arteriola aferentă prin acţiunea reninei sintetizată şi secretată în celulele juxtaglomerulare (celule musculare modificate din tunica medie arteriolară) interacţionează cu enzima de conversie a angiotensinei de pe faţa luminala a celulelor endoteliale şi formează angiotensina ll (AT II) care se leagă de receptorii AT_1 localizaţi pe celujlele juxtaglomerulare, celulele endoteliale, celulele tubulare şi celulele mezangiale. Legarea ATll de celulele juxtaglomerulare de la nivelul arteriolei aferente reduce producţia de renină, realizând un feed-back intrarenal asupra controlului secreţiei de renină şi generării de ATll. Creşterea AT II şi constricţia mai importantă a arteriolelor eferente decât al arteriolelor aferente prin stimularea receptorilor AT1 produc creşterea ratei de filtrare glomerulare per fiecare nefron şi creşterea presiunii intraglomerulare, provocând hipertensiune glomerulară. Hipertensiunea glomerulară susţinută sau severă duce la leziuni ale membranei bazale glomerulare, disfuncţie a endoteliului glomerular, extravazarea proteinelor în capsula Bowman. Coexistenţa cu HTA a unor alte boli care se asociază cu creşterea stresului oxidativ (formarea de specii reactive de O_2) şi cu modificări glico-oxidative ale proteinelor şi producerea de compuşi (advanced glycation endproducts, AGEs) care comprimă membrana bazală glomerulară, pot duce la extravazarea proteinelor (fig. 6).

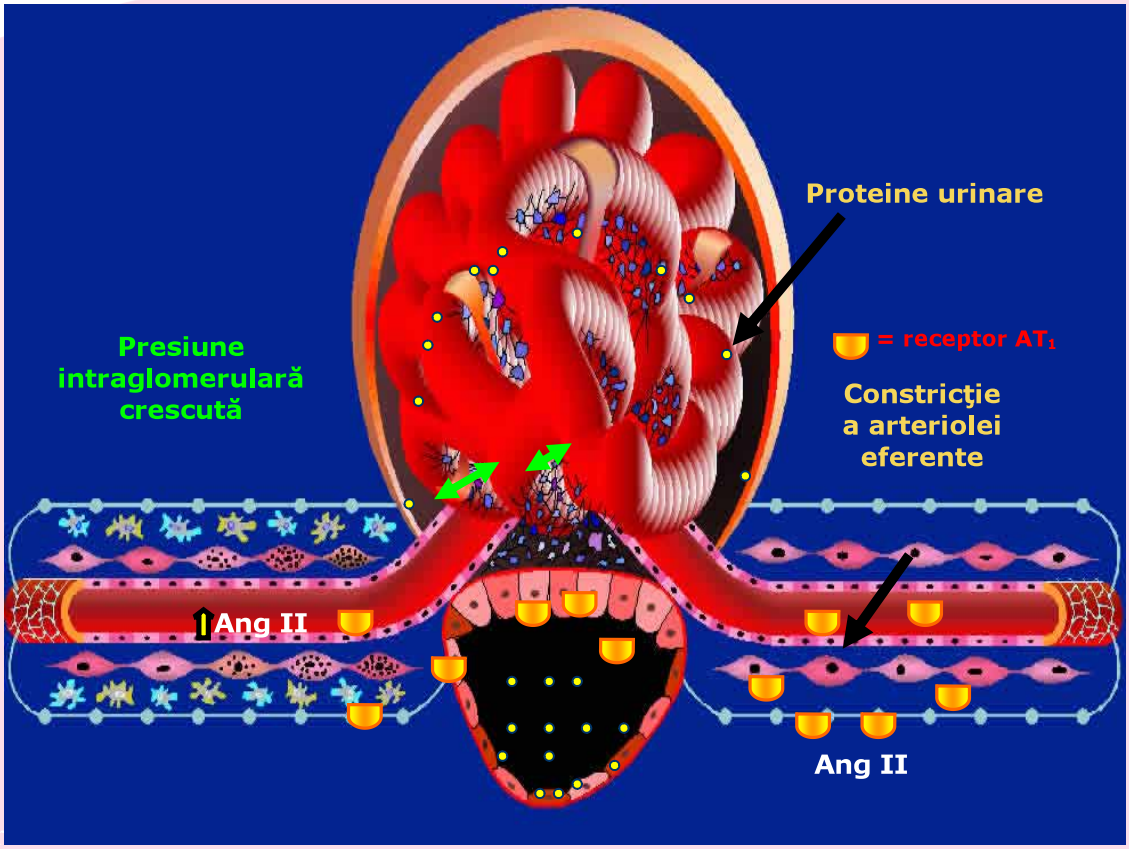


Fig. 6. Efectele creşterii presiunii intraglomerulare

AT II induce şi alte modificări în rinichi, care contribuie la HTA, pe de o parte şi la insuficienţa renală, pe de altă parte. AT ll acţionează prin mediatori sau prin stimularea directă celulară şi duce la infiltrat cronic inflamator, creşterea producţiei de celule mezangiale şi a matricei interstiţiale, având ca rezultat pierderea de nefroni. Nefronii normali rămaşi trebuie să compenseze prin creşterea ratei de filtrare glomerulară, ceea ce, în prezenţa nivelelor crescute de AT ll, creşte şi mai mult presiunea capilară glomerulară şi perpetuează mecanismele distructive (fig. 7)

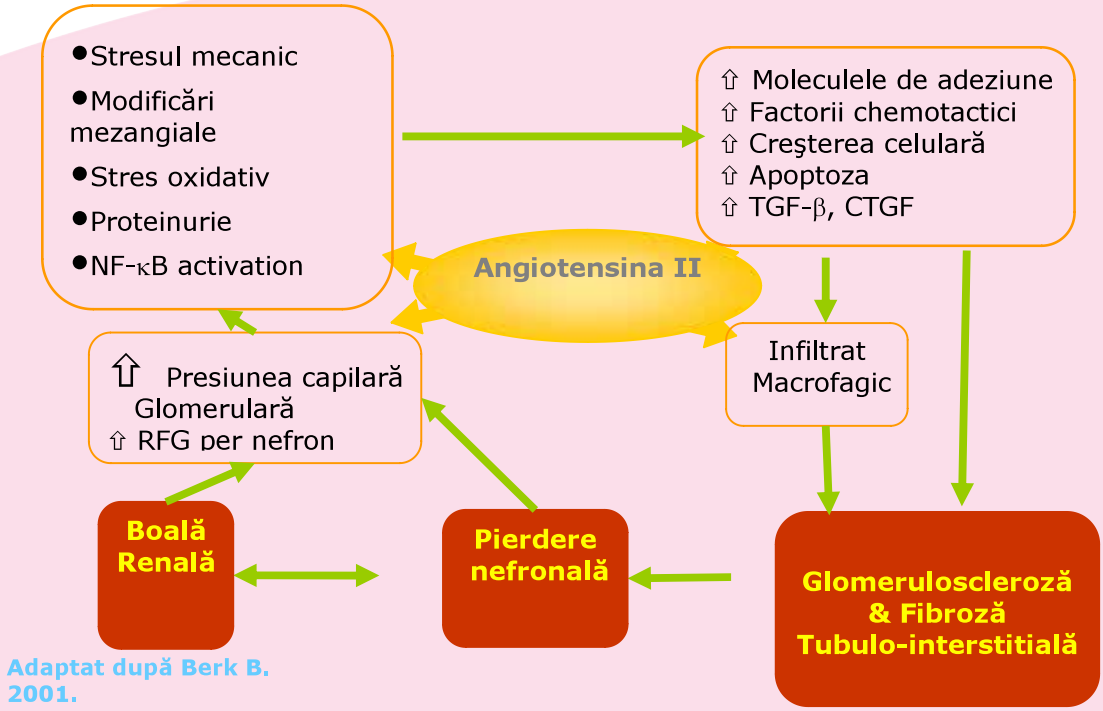


Fig. 7. Rolul ATll în progresia bolii cronice de rinichi TGF-β, transforming growth factor-beta, CTGF, connective tissue growth factor, PAI-1, plasminogen activator inhibitor-1 NFkB=factor nuclear de transcriptie ubicuitar responsabil de reglarea genelor proliferarii celulare

Influența HTA asupra rinichiului este **funcțională** (scăderea ratei filtrării glomerulare, proteinurie) **şi structurală** (modificări ale membranei bazale mezangiale, creşterea matricei mezangiale, glomeruloscleroză, fibroză tubulointerstițială)

Tratamentul antihipertensiv în Boala Cronică de Rinichi are 2 scopuri:

1. scăderea ratei de progresie a leziunilor renale
2. prevenția complicațiilor cardio-vasculare

Valorile țintă ale TA sunt, conform JNC 7 şi K/DOQI

PA <130/80 mmHg, pentru pacienții hipertensivi cu BCR

PA< 120/75 mmHg, dacă există şi proteinurie sau DZ.

Grupele de medicamente antihpertensive utilizate în BCR sunt (fig. 8):

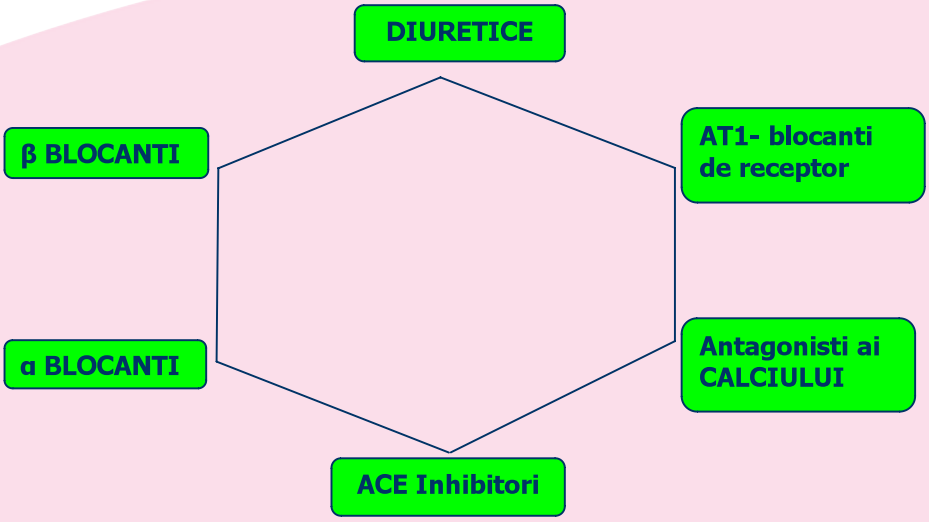


Fig. 8 Grupele de medicamente antihpertensive utilizate în boala cronică de rinichi

ACEI şi AT 1 blocanţi reduc proteinuria cu 35-45% la pacienţii cu BCR nondiabetică; efectul este mai pregnant în condiţiile unei diete hiposodate sau în prezenţa tratamentului diuretic. ACEI pot avea, de asemenea, un efect antifibrotic, cu un rol aditiv în încetinirea progresiei BCR

ACEI-ARB au efect antiproteinuric echivalent. Blocanţii canalelor de Ca (CCB) nondihidropiridinici au un puternic efect antiproteinuric la pacienţii cu proteinurie> 300mg-24h. CCB dihidropiridinice dilată preferenţial arteriola aferentă şi proteinuria rămâne nemodificată sau creşte. Diferenţele dintre CCB nu sunt valabile în caz de microalbuminurie. Betablocantele, diureticele sau alpha1-blocantele au efecte modeste în scăderea proteinuriei.

Efectul renoprotectiv al ARBs a fost dovedit în nefropatia din diabetul zaharat de tip 2.

În BRC nondiabetică ARB par a avea acelaşi efect renoprotectiv ca şi ACEI, dar nu există dovezi suficiente. Ca şi în cazul ACEI, efectul ARD depinde de doză. În studiul SMART, 269 pacienţi cu proteinurie peste 1 g/zi în ciuda tratamentului cu doze maxme aprobate de candesartan (16 mg/zi) au fost randomizaţi pentru candesartan în doze de doze 16, 64, or 128 mg/zi. Bolnavii care au primit 128 mg/zi au prezentat o reducere semnificativă a proteinuriei la 30 zile, comparativ cu pacienţii care au primit 16 mg/zi (reducere cu 33%), în condiţia în care valorile tensionale au fost identice între cele doua grupuri. Asocierea ACEI cu ARB creşte rata de reducere a proteinuriei, dar nu modifică progresia BCR în comparaţie cu fiecare medicament în parte iar efectele adverse sunt mult mai frecvente.

La începutul tratamentului cu ACEI sau ARB scade rata filtrării glomerulare şi creşte cratinina serică (din cauza reducerii presiunii din capilarele glomerulare). Se acceptă o creştere de 30-35% care se stabilizează în primele 2-3 luni de tratament şi care nu necesită oprirea terapiei. Creşterea bruscă a creatininei, tardiv după începerea tratamentuului, se produce dacă se adaugă sau sunt crescute dozele de diuretice. Asocierea antiinflamatoarelor nesteroidiene contribuie , de asemenea, la creşterea creatininei serice.

Tratamentul diuretic este motivat de expansiunea volemică existentă, de regulă, în HTA din BRC, chiar şi în absenţa edemelor.

Dozele de diuretice trebuie crescute până la atingerea greutăţii uscate, definită la pacienţii hipertensivi şi cu BRC ca greutatea de la care scăderea suplimentară produce simptome (oboseală, hipotensiune ortostatică) sau produce reducerea perfuziei tisulare, manifestată prin creşterea nivelelor serice ale ureei şi/sau creatininei. Se preferă diureticele de ansă. Diureticele

tiazidice sunt ineficiente în monoterapie la o rată a filtrării glomerulare sub 20 mL/min, dar pot fi administrate împreună cu diureticele de ansă pentru edeme refractare.
Dieta hipersodată scade efectul antiproteinuric al blocadei SRAA, chiar în condițiile unei TA controlate. Dieta hiposodată plus diuretic adăugate terapiei de blocare a SRAA produce reducerea proteinuriei superioară fiecărui tip de intervenție terapeutică luat separat
Control agresiv al valorilor TA a fost **superior** în ameliorarea filtrării glomerulare la bolnavii cu proteinurie peste 3 g-24h., dar fără efect la cei cu proteinurie < 1g/24h şi **modest** la cei cu proteinurie 1-2,9g/24h (studiul MDRD)

În concluzie

- **Relația biunivocă HTA- BCR reprezintă un argument puternic ce impune tratamentul HTA**
- **Antihipertensivele recomandate în BCR trebuie să vizeze mecanismele hemodinamicii glomerulare pentru a nu scădea irigația globală a glomerulului şi a nu induce hiperfiltrare şi uzura glomerulară şi, din contră, trebuie să aibă un rol renoprotectiv**
- **De multe ori schema terapeutică antihipertensivă trebuie să cuprindă mai multe medicamente pentru a atinge ținta propusă**

Bibilografie.

1. Heeg JE; de Jong PE; van der Hem GK; de Zeeuw D Efficacy and variability of the antiproteinuric effect of ACE inhibition by lisinopril, . Kidney Int 1989 Aug;36(2):272-9
2. Klahr, S, Levey, AS, Beck, GJ, et al, N Engl J Med 1994; 330:877
3. Gansevoort RT; Sluiter WJ; Hemmelder MH; de Zeeuw D; de Jong PE Antiproteinuric effect of blood-pressure-lowering agents: a meta-analysis of comparative trials. Nephrol Dial Transplant 1995 Nov;10(11):1963-74
4. Raine AE; Hyperparathyroidism, platelet intracellular free calcium and hypertension in chronic renal failure Kidney Int 1993, Mar 43 (3): 700-5
5. Portaluppi F Loss of nocturnal decline of blood pressure in hzpertension due to chronic renal failure Am J Hypertens 1991, Jan; 4 (1 Pt 1): 20-6

Nefropatia aterosclerotică – este indicată revascularizarea ?

Gabriel Mircescu, Spitalul Clinic de Nefrologie "Dr Carol Davila"

Nefropatia ateroslerotică, adică stenoza aterosclerotică a arterei renale este una din cauzele frecvente ale **Bolii cronice de rinichi** la persoanele cu vârste mai mari de 60 de ani. Pe de altă parte, stenoza aterosclerotică a arterei renale are frecvent ca unică manifestare Boala cronică de rinichi şi, de aceea, trece adesea neobservată.

Boala cronică de rinichi

Este un concept propus de *National Kidney Foundation* [1,2] *(USA)* relativ recent (2002), dar, din cauza impactului major asupra practicii nefrologice şi mai ales asupra comunicării cu alte specialități medicale, s-a impus rapid. Astfel, SUA au modificat în 2008 codificarea ICD9, prin introducerea unui nou cod alocat Bolii cronice de rinichi.

Criteriile de diagnostic al Bolii cronice de rinichi (BCR) sunt:

1. Afectare renală cu durată ≥3 luni, definită prin anomalii structurale sau funcționale ale rinichiului, manifestate prin:
   - leziuni morfo(patolo)gice ale rinichiului
     şi/sau
   - indicatori ai afectări renale, inclusiv investigații anormale ale sângelui, urinii sau imagistice

SAU

2. Reducerea filtratului glomerular sub 60mL/min/1,73m^2 cu durată ≥3 luni.

Cea mai comună manifestare a afectării renale este proteinuria, care poate fi constatată extrem de simplu, printr-un examen sumar de urină. Reducerea filtratului glomerular trebuie estimată plecând de la creatinina serică prin formula Cockroft-Gault. Această formulă este mai puțin precisă decât unele formule mai recent introduse, dar este simplă şi poate fi calculată fără computer, deîndată ce creatinina serică este disponibilă:

$$\frac{[140 - \text{vârsta (ani)}] \times \text{Greutatea (kg)}}{72 \times \text{Creatinina (mg/dL)}} \times 0{,}85 \text{ (femei)}$$

Atunci când creatinina serică variază de la 1 la 1,4mg/dL filtratul glomerular scade de la 120 la sub 60mL/min. De aceea, creatinina serică este un indicator puțin fiabil al filtratului glomerular şi întotdeauna acesta trebuie estimat. Mai mult, deoarece este acceptat că funcțiile rinichiului sunt descrise global de filtratul glomerular, valoarea filtratului glomerular estimat corespunde procentelor de funcție renală reziduală. Cu alte cuvinte, un filtrat glomerular estimat de 45mL/min corespunde unei funcții renale reziduale de 45%.

Un alt criteriu esențial este cronicitatea. Boala cronică de rinichi nu poate fi diagnosticată decât dacă anomaliile descrise au o durată mai mare de trei luni.

Cele două de grupe criterii diagnostice ale Bolii cronice de rinichi corespund unei realități clinice. Prima grupă de criterii permite diagnosticul nefropatiilor (care se manifestă prin anomalii morfopatologice sau ale unor investigații de laborator), în timp ce a doua grupă permite diagnosticul insuficienței renale cronice. Deoarece o nefropatie poate fi sau nu însoțită de insuficiență renală cronică, conceptul de Boală cronică de rinichi permite o abordare globală a întregii patologii nefrologice (**Figura 1**).

Figura 1. Rela ia dintre nefropatii, insuficien a renală cronică și Boala cronică de rinichi

Filtratul glomerular permite definirea stadiilor (**Tabelul I**). Atunci când există suspiciunea de Boală cronică de rinichi, pacientul ar trebui trimis spre nefrolog pentru confirmare şi diagnosticul nefropatiei. Îngrijirea bolnavilor până în stadiul 3-4 ar fi asigurată de medici de familie sau de alte specialităţi, dar, din stadiul 4, este exclusiv de competenţa specialistului nefrolog.

Tabelul I. Stadiile şi prevalen a Bolii cronice de rinichi

Stadiul	Descriere	FG (mL/min)	Prevalenţă
0	Risc crescut	>90 cu fact. de risc BCR	-
1	Afectare renală cu FG N/↑	>90	3,3%
2	Afectare renală cu FG ↓ discret	60-89	3,0%
3	FG ↓ moderat	30-59	4,3%
4	FG ↓ sever	15-29	0,2%
5	Decompensare renală	<15 sau dializă	0,1%
Total			10,9%

Analizând prevalenţa BCR, două elemente sunt importante. În primul rând, 11% din populaţie suferă de Boală cronică de rinichi. Deoarece studii din alte zone ale lumii (Olanda, Spania, România) şi nu numai din SUA au arătat valori apropiate sau chiar mai mari, este de aşteptat ca peste 2.000.000 de persoane din România să aibă Boală cronică de rinichi. În al doilea rând, se poate observa că prevalenţa scade de 20 de ori din stadiul 3 în stadiul 4 şi de 40 de ori faţă de stadiul 5. Aceasta se datorează mortalităţii înalte, cauza directă a decesului fiind de obicei cardio-vasculară. Altfel spus, riscul de deces al acestor bolnavi este substanţial mai mare decât riscul de a începe tratamentul substitutiv renal.

Există o variaţie geografică importantă a structurii etiologice a Bolii cronice de rinichi.

Dacă în SUA diabetul zaharat şi nefroangioscleroza consecutivă hipertensiunii arteriale sunt cauza Bolii cronice de rinichi la 50 şi respectiv 20% dintre pacienţii aflaţi sub tratament substitutiv renal, în Europa ele răspund de 13 şi 11% dintre îmbolnăviri, iar în România de numai 8 şi 7%, iar glomerulonefritele şi nefropatiile interstiţiale sunt mai frecvente (20-25% şi, respectiv, 15-20%). În Europa, la populaţia preponderent caucaziană cu vârste peste 60 de ani, bolile vasculare ale rinichiului sunt determinate mai frecvent de ateroscleroză decât de arterioloscleroza hipertensivă, în contrast cu ceea ce se observă în SUA, unde arterioloscleroza este mai frecventă la populaţia afro-americană.

Deci, Boala cronică de rinichi este o problemă importantă de sănătate publică (2.000.000 de persoane afectate în România). Ea poate fi diagnosticată prin determinări simple (examen sumar de urină şi creatinina serică, respectiv filtratul glomerular estimat folosind formula Cockroft-Gault). Până la 20% dintre persoanele peste 60 de ani în Europa pot avea nefropatii vasculare, mai frecvent de cauză aterosclerotică. Deoarece la persoanele cu Boală cronică de rinichi riscul de deces prin afecţiuni cardio-vasculare este cu mult mai mare decât cel de iniţiere a tratamentului substitutiv renal, BCR poate fi privită ca un important factor de risc cardio-vascular, iar abordarea sa nu poate fi decât interdisciplinară.

Teritoriile func ionale vasculare ale rinichiului şi nefropatiile vasculare

Deşi reprezintă numai 0,5% din masa corporală, rinichiul primeşte 20% din debitul cardiac, un debit de 8 ori mai mare decât cel coronarian [3]. Arterele renale au calibru mare şi se desprind în unghi drept din aorta abdominală, ceea ce permite nu numai asigurarea unui

debit sanguin important, dar şi o presiune de perfuzie mare. Cu toate acestea, extracția de oxigen a rinichiului este mică, de numai 7%. Aceste caracteristici corespund modului de formare a urinii: debitul mare în condiții de presiune hidrostatică importantă permit formarea filtratului glomerular (180 litri/zi!), în timp ce oxigenul este utilizat de nefrocite pentru procesele active de secreție/reabsorbție (178 litri de apă şi solviți pe zi!). De aceea, rinichiul este dependent funcțional atât de presiunea de perfuzie, cât şi de debitul sanguin.

Arterele renale şi cele segmentare pot fi privite ca teritoriul vascular de presiune şi debit. Consecutiv, ele sunt afectate îndeosebi de procesul de ateroscleroză, deobicei ca o extensie a leziunilor aortei. Mai rar, la persoane tinere, intervine displazia fibro-musculară. Rare sunt şi vascularitele vaselor mari, emboliile sau trombozele.

Arterele medii-mici şi arteriolele (arcuate, aferente) sunt teritoriul de rezistență. Peretele lor muscular le permite să-şi modifice calibrul corespunzător variațiilor de presiune şi debit pentru a asigura constanța filtrării glomerulare. Cea mai uzuală leziune a acestui teritoriu este remodelarea determinată de hipertensiunea arterială, arterio/angio(lo)scleroza. Vascularitele vaselor medii/mici sunt mai rar posibile, ca şi (atero)emboliile.

Teritoriul capilar are două segmente. Unul, cel glomerular, este caracterizat de dispoziția particulară a microcirculației: arteriolă – capilar glomerular – arteriolă, care reflectă importanța menținerii unui gradient de presiune hidrostatică pentru formarea ultrafiltratului glomerular. Acest segment este expus leziunilor determinate de hipertensiunea glomerulară - consecutivă sau nu hipertensiunii sistemice - şi celor mediate imunologic (glomerulonefrite, vasculite ale vaselor mici). Ateroembolismul este o altă posibilitate, aparent mai frecventă, în timp ce microangiopatia trombotică (sindromul hemolitic-uremic) este rară.

Celălalt segment capilar, cel peritubular, derivă din arteriola eferentă şi este caracterizat de presiunea hidrostatică scăzută - care favorizează reabsorbția - şi de extracția importantă de oxigen, necesar atât sistemelor active de transport cât şi interstițiului şi zonei medulare. Din cauza dispoziției sale în serie, este afectat atunci când există leziuni ale segmentului glomerular. Hipoxia din acest teritoriu este stimulul principal pentru fibroza interstițială.

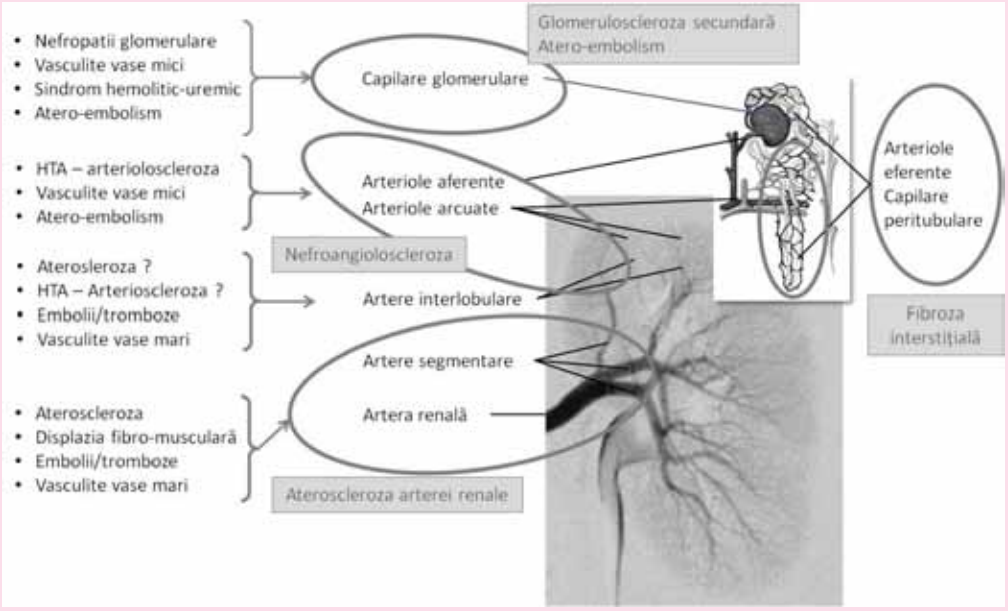


Figura 2. Teritoriile vasculare ale rinichiului şi nefropatiile vasculare

Dacă glomerulonefritele, vascularitele vaselor mici şi microangiopatiile trombotice sunt condiții patologice mai rare şi de interes aproape exclusiv nefrologic, ateroscleroza arterei

renale, nefro(angiolo)scleroza hipertensivă, atero-embolismul sunt mai frecvente şi se află la interfața cardiologie – nefrologie (**Figura 2**).

Nefropatia aterosclerotică

Epidemiologie

Prevalența stenozei aterosclerotice a arterei renale (SAR) a fost puțin investigată în populația generală. Utilizând baza de date a Medicare, *Kalra et al* au descris o incidență de 3 cazuri noi la 1000 bolnavi/an în SUA şi au evidențiat o creştere de 3 ori a riscului de diagnostic SAR din 1993 până în 2004. Aceste date sunt însă influențate de tendința la utilizare excesivă a revascularizării înregistrată în aceeaşi perioadă [4]. Într-un studiu prospectiv însă, în populația asimptomatică peste 60 de ani a unui comitat din SUA, prevalența SAR a fost de 7% [5]. Deci, SAR pare a fi relativ frecventă.

Evaluarea bolnavilor cu nefropatie aterosclerotică

Suspiciunea clinică

Simptomatologia SAR are două fețe (cardiologică şi nefrologică) pivotând în jurul unui ax (hipertensiunea arterială) susținute de un trunchi comun (ateroscleroza). În baza ei se ridică suspiciune de SAR (**Tabelul II**).

SAR poate fi bănuită la o persoană peste 60 de ani cu factori tradiționali de risc pentru ateroscleroză (de sex masculin, fumătoare, cu istoric de hiperlipoproteinemie sau de diabet).

Tabelul II. Prezentarea clinică a nefropaptiei aterosclerotice

Asimptomatică (7%)	Persoane >60 ani cu factori de risc
HTA (66%)	Fără istoric familial
	Debut 50 ani
	Recent instalată
	Recent agravată
	Severă/accelerată/malignă
	Asociată cu hipokaliemie
	Angioretinopatie
	Rezistentă la terapie
Asociată (eventual agravând) o altă suferință cardio-vasculară (40-50%)	Claudicație intermitenă
	Puls absent la membrele inferioare
	Sufluri abdominale
	Insuficiență cardiacă globală
	Edem pulmonar acut
	Angor pectoris
	Accidente vasculare cerebrale
	Sufluri carotidiene
Nefropatie aterosclerotică (30-40%)	± Asimetrie renală >1,5 cm
	Filtrat glomerular <60mL/min
	± Proteinurie (<1g/24 ore)
	Reducere acută >25% a filtratului glomerular (mai ales după inhibitori ai sistemului renină angiotensină)

Fața cardiologică este, de obicei, cea vizibilă. Astfel, aproape 40% dintre bolnavii examinați angiografic pentru ateroscleroză obliterantă a membrelor inferioare, ocluzie sau anevrism aortic abdominal şi o treime dintre cei cu angor pectoris (agravat) sau accidente

vasculare cerebrale ischemice au SAR. Agravarea insuficienței cardiace sau edemul pulmonar acut repetitiv sunt asociate cu SAR într-o treime de cazuri. Dintre acestea, edemul pulmonar repetat nocturn, sever, instalat brusc (*flush pulmonary edema*) este aproape patognomonic.

De aceea, SAR poate fi luată în discuție la bolnavi care solicită consult cardiologic pentru claudicație intermitentă, accidente vasculare cerebrale, agravarea angorului, a insuficienței cardiace sau au edem pulmonar repetitiv. Pulsul absent la membrele inferioare şi suflurile vasculare (abdominale, carotidiene) pot fi, deasemenea, sugestive. Dacă sunt şi hipertensivi şi au reducerea filtratului glomerular sub 60mL/min, probabilitatea SAR creşte exponențial.

Fața nefrologică este acoperită sau ignorată până când evenimente acute pot ridica vălul. Reducerea filtratului glomerular sub 60mL/min însoțită de proteinurie sub 1g/24 ore şi de un sediment urinar neremarcabil sugerează afectarea renală ischemică, dar aceste elemente trec deobicei neobservate în mediu non-nefrologic. De aceea, efectuarea unui examen de urină şi estimarea de rutină a filtratului glomerular plecând de la creatinina serică la persoanele cu ateroscleroză manifestă clinic în alte teritorii ar permite ameliorarea identificării suferinței renale. Utilă este şi evaluarea ecografică a dimensiunilor rinichiului: o diferență mai mare de 1,5cm între axele lungi ale rinchilor este sugestivă pentru SAR. Pe de altă parte, în mediu nefrologic, probabilitatea ca o persoană vârstnică investigată pentru a afla cauza Bolii cronice de rinichi - definită prin filtrat glomerular sub 60mL/min - să aibă SAR, cu alte cuvinte nefropatie "ischemică", creşte progresiv cu vârsta între 60 şi 80 de ani şi este în medie de 30%. Evenimentul acut revelator al SAR este reducerea bruscă (ore, zile) a filtratului glomerular. Scăderea bruscă a filtratului glomerular poate fi funcțională - prin reducerea acută a fluxului sanguin renal - şi este întâlnită în mai multe circumstanțe:

a) Cea mai caracteristică este întâlnită la inițierea tratamentului cu antagonişti ai sistemului renină angiotensină, care anulează vasoconstricția angiotensin-dependentă a arteriolei eferente, ceea ce reduce dramatic presiunea hidrostatică în capilarul glomerular atunci când coexistă o scădere a fluxului sanguin prin atero- sau arterioscleroză. Consecutiv filtratul glomerular scade până la suprimare. Situația este patognomonică pentru SAR.
b) Cea mai frecventă în practica nefrologică este întâlnită atunci când bolnavii aflați în tratament cu antagonişti ai sistemului renină-angiotensină sunt expuși la hipoperfuzie renală prin depleție volemică (deshidratare prin aport scăzut de lichide, vărsături, diaree, pierderi cutanate consecutive febrei sau caniculei, pregătire pentru diferite explorări, tratament diuretic intempestiv, post-operator) sau la situații care cresc vasoconstricția arteriolei aferente (administrare de antiinflamatoare non-steroidiene, angiografie cu substanțe de contrast iodate).

Dacă factorii care au determinat reducerea funcțională a fluxului sanguin renal acționează prelungit, deoarece sunt ignorați sau nu pot fi corectați, pot apare leziuni renale organice, eventual ireversibile. La aproximativ 5% dintre bolnavii cu SAR, degradarea rapidă a funcției renale este consecința atero-embolismului, instalat cu ocazia explorării angiografice sau a revascularizării. Ocazional, alte leziuni vasculare (embolii, tromboze) sau de altă natură (nefrite interstițiale acute medicamentoase, vascularite etc) pot determina leziuni renale organice care duc la reducerea brutală a filtratului glomerular. De aceea, filtratul glomerular trebuie monitorizat la bolnavii cu ateroscleroză, mai ales dacă valorile inițiale sunt sub 60mL/min, iar în condițiile scăderii bruşte, consultul nefrologic este obligatoriu.

Hipertensiunea arterială este axul aspectelor cardiologic şi nefrologic ale SAR. A fost găsită la două treimi dintre bolnavii având SAR diagnosticată prin angiografie, dar tabloul

clasic sugerând hipertensiune reno-vasculară (absența istoricului familial, debut peste 50 ani, recent instalată, recent agravată, cu evoluție severă/accelerată/malignă, asociată cu hipokaliemie, angioretinopatie şi rezistentă la terapie, exceptând antagoniştii sistemului renină-angiotensină) este întâlnit la numai 7% dintre aceştia. Deci, prezența HTA sugerează SAR, dar absența HTA nu infirmă diagnosticul.

Triajul

În fața unei simptomatologii evocatoare pentru SAR, triajul presupune: determinarea filtratului glomerular, evaluarea proteinuriei şi ecografia renală.

Un filtrat glomerular sub 60mL/min aduce un argument pentru diagnosticul pozitiv, dar un filtrat glomerular sub 30mL/min contraindică explorarea imagistică cu agenți de contrast şi indică o probabilitate extrem de mică de recuperare funcțională renală după revascularizare. De aceea, bolnavii cu filtrat glomerular sub 30mL/min au indicație de tratament conservator.

Proteinuria sub 1g/24 ore este indicator de leziune a rinichiului, dar SAR poate exista şi în absența proteinuriei. Pe de altă parte, o proteinurie mai mare de 3,5g/24 ore este un semn de nefropatie glomerulară şi obligă la investigații suplimentare în servicii de nefrologie, chiar dacă HTA poate determina uneori glomeruloscleroza focală şi segmentară secundară.

Ecografia renală este utilă atât pentru diagnostic cât şi pentru orientarea atitudinii ulterioare. Astfel, asimetria renală, deja amintită, poate confirma SAR, dar dimensiunile mai mici de 8 cm ale rinchiului şi ecogenitatea crescută a corticalei sugerează leziuni renale ireversibile, indică tratament conservator, investigarea imagistică în vederea revascularizării fiind inutilă.

Confirmarea

Confirmarea SAR se face prin metode imagistice de la care se aşteaptă demonstrarea stenozei, evaluarea gradului şi a consecințelor sale hemodinamice (**Tabelul III**).

Ecografia Dopller duplex este metoda de elecție, în condițiile în care este non-invazivă, poate fi utilizată independent de gradul deficitului funcțional renal şi are o precizie mulțumitoare, dar dependentă de operator. Pentru diagnosticul SAR este necesar ca velocitatea maximă sistolică în artera renală să depăşească 180cm/sec şi raportul velocitate maximă artera renală/aortă să fie mai mare de 3,5. Unii autori acordă o importanță deosebită indicelui de rezistivitate în arterele interlobulare, deoarece reflectă gradul de afectare a teritoriului vascular renal de rezistență de care depinde succesul revascularizării, este examinat mai uşor şi măsurătoarea este mai fiabilă [6]. Dacă indicele de rezistivitate este mai mare de 0,8, probabilitatea recuperării funcționale renale după revascularizare este mică, ceea ce elimină necesitatea angiografiei.

AngioRMN şi angioCT spiralat sunt metode care permit evidențierea precisă a stenozei şi sunt operator-independente, dar atunci când filtratul glomerular este sub 30mL/min, există riscul sclerozei sistemice nefrogene şi, respectiv, al nefropatiei la agenți de contrast iodați. În plus, sunt mai costisitoare decât ecografia Doppler.

Angiografia rămâne metoda etalon, cea mai precisă, dar pentru limitarea riscurilor nefropatiei la substanțe de contrast iodate trebuie utilizată numai atunci când filtratul glomerular este mai mare de 30mL/min, în cursul revascularizării percutanate. Indicațiile angiografice ale revascularizării sunt gradul stenozei >60%, gradient transstenotic >15-20mmHg. Dacă vasele distale nu sunt permeabile, utilitatea revascularizării este îndoielnică.

Tabelul III. Metode imagistice de confirmare a SAR

Metoda	Avantaje	Dezavantaje
Nefrograma izotopică	• Non-invazivă	• Precizie discutabilă
Ecografie Dopller duplex	• Non-invazivă • Poate fi utilizată şi când FG <30mL/min • Cost redus	• Precizie dependentă de operator • Utilitate limitată de conţinut gazos intestinal şi la obezi
Angio RMN	• Non-invazivă	• Risc de scleroză sistemică nefrogenă (gadolinium) în caz de FG<30mL/min • Cost mare
Angio TC (spiralat)	• Non-invazivă	• Risc de nefropatie la agenţi de contrast în caz de FG<30 mL/min • Cost mare
Angiografie (cu substracţie digitală)	• Precizie maximă (metoda etalon !)	• Invazivă (atero-embolism) • Risc de nefropatie la agenţi de contrast în caz de FG<30 mL/min • Cost mare

Deci, pentru confirmare este suficientă ultrasonografia Doppler, iar angiografia este rezervată situaţiilor în care există indicaţii de revascularizare şi trebuie practicată o singură dată, ca timp al angioplastiei transluminale percutanate (PTA).

Istoria naturală a SAR

Eficienţa unei intervenţii terapeutice poate fi judecată numai în raport de istoria naturală a afecţiunii care urmează să fie tratată. În cazul SAR, trebuie analizate: progresia în timp a gradului stenozei, impactul stenozei asupra funcţei renale şi asupra patologiei cardio-vasculare sau supravieţuirii în general.

Caps et al au urmărit timp de 24 de luni prin ultrasonografie 253 de bolnavi şi au analizat progresia stenozei în funcţie de gradul iniţial (≥60%, <60%, normal) folosind ca indicatori creşterea velocităţii maxime (>100cm/sec sau ocluzia arterei renale) [7]. Progresia stenozei a fost înregistrată la mai puţin de jumătate dintre bolnavii SAR >60% şi la un sfert dintre cei cu SAR <60%, iar ocluzia a fost înregistrată la numai 3%. Deci, chiar la bolnavi cu stenoză semnificativă leziunea nu progresează decât la jumătate.

Răsunetul stenozei asupra parenchimului renal (reducerea diametrului longitudinal al rinichiului cu mai mult de 1cm) a fost investigată la acelaşi lot de bolnavi [8]. Numai 21% dintre bolnavii cu stenoză mai mare de 60% au avut reduceri ale diametrului rinichiului, comparativ cu 12% dintre cei cu stenoză sub 60%. Şi în acest caz se poate spune că stenoza semnificativă are un impact cert asupra parenchimului renal, dar nu într-o proporţie impresionantă. Mai mult, o creştere a creatininei serice semnificativă clinic de 0,33mg/dL a fost înregistrată numai la bolnavii care aveau stenoză bilaterală.

Un declin funcţional renal obiectivat prin reducerea cu aproximativ 4mL/min pe an a filtratului glomerular la bolnavii cu SAR există [9,10], dar pare independent de gradul stenozei [11]. De aceea, nu atât stenoza pare importantă pentru prognosticul pe termen mediu al declinului funcţional renal, ci mai curând starea vascularizaţiei şi a parenchimului renal din aval de stenoză.

În contrast, dacă se analizează morbiditatea şi mortalitatea de cauză cardio-vasculară la bolnavii cu SAR, se poate constata că evenimentele cardio-vasculare necesitând spitalizare

(angor pectoris, ateroscleroza membrelor inferioare, insuficienţă cardiacă, accidente vasculare cerebrale) sunt de 4-5 ori mai frecvente la bolnavii cu SAR faţă de martori. Mai mult, riscul de deces este de aproape trei ori mai mare la cei cu SAR, iar riscul de a începe tratamentul substitutiv renal de 30 de ori mai mare [5].

În concluzie, deşi SAR poate determina degradare funcţională renală progresivă, complicaţiile cardio-vasculare sunt cele care determină prognosticul, iar utilitatea revascularizării trebuie judecată în acest context.

Tratament conservator versus revascularizare în SAR

Obiectivele tratamentului SAR sunt: (a) limitarea morbidităţii şi mortalităţii cardio-vasculare şi (b) ameliorarea/stabilizarea funcţiei renale.

Tratamentul conservator

Tratamentul conservator se adresează în primul rând controlului presiunii arteriale, având ca ţintă valori mai mici de 140/80mmHg. Acest obiectiv este dificil de atins. De exemplu, în studiul ASTRAL, au fost necesare în medie trei clase de antihipertensive, dintre care cele mai frecvent prescrise au fost diureticele (70%), urmate de calciumblocante (66%), de betablocante şi antagonişti ai sistemului renină-angiotensină în proporţii similare (aproape 50%), ceea ce este ilustrativ pentru profilul cardio-vascular al bolnavilor cu SAR (frecvenţă mare a anginei pectorale şi a insuficienţei cardiace) [12].

Statinele sunt utile atât pentru efectul hipocolesterolemiant, cât şi pentru efectele lor pleiotrope. Medicaţia antiplachetară este de regulă indicată, iar anticoagulantele în funcţie de patologia asociată. În studiul menţionat anterior, 90% dintre bolnavii cu SAR primeau statine, 70% medicaţie antiplachetară şi numai 11% anticoagulante.

Deoarece mulţi dintre bolnavii cu SAR au diabet zaharat, controlul adecvat al glicemiei (hemoglobină glicozilată sub 7%) nu trebuie neglijat.

Revascularizarea

Revascularizarea se poate realiza fie prin angioplastie endoluminală percutanată (PTA), cu stent sau nu, fie pe cale chirurgicală. PTA este metoda cea mai folosită (98% din cazuri în SUA [4]), stentarea fiind indicată în cazul stenozei orificiale a arterei renale. Revascularizarea chirurgicală este indicată în caz de leziuni complexe (anevrisme, ateroscleroză aortică extensivă – 1,5%) sau în caz de eşec al PTA (0,5%).

Tratament conservator versus revascularizare

Extinderea utilizării angiografiei în cardiologie a permis identificarea mai frecventă a SAR. Pe de altă parte, leziunile stenozante ale arterei renale sunt relativ uşor accesibile pentru revascularizare prin PTA. Consecutiv, numărul intervenţiilor de revascularizare a crescut spectaculos. Revascularizarea nu este însă lipsită de riscuri, iar beneficiile potenţiale trebuie analizate în raport cu riscul. De aceea, s-a pus problema eficienţei revascularizării faţă de tratamentul conservator [13].

Două studii recente desfăşurate în Europa, unul britanic (ASTRAL [12]) şi unul continental (STAR [14]), au urmărit să răspundă acestei probleme. Ambele au fost studii randomizate şi au comparat eficienţa PTA cu cea a tratamentului conservator în a reduce declinul funcţional renal evaluat prin inversul creatininei serice (ASTRAL) sau prin scăderea cu 20% a filtratului glomerular (STAR). În niciunul dintre studii, influenţa PTA asupra declinului funcţional renal nu a fost superioară faţă de cea a tratamentului conservator. În plus, nici parametrii secundari (controlul PA, morbiditatea şi mortalitatea cardio-vasculară) nu au fost

diferit influenţaţi, iar riscul complicaţiilor serioase după PTA a fost de 9% în prima zi şi de 20% în prima lună.

Rezultatele negative trebuie însă interpretate cu rezervă, deoarece ambele studii au avut probleme în selecţia bolnavilor. Astfel, numai în jur de o treime din bolnavii randomizaţi aveau stenoze mai mari de 70%. Cu alte cuvinte, numărul bolnavilor care ar fi beneficiat realmente de PTA a fost prea mic pentru a permite o comparaţie validă.

De aceea, revascularizarea nu este indicată la bolnavi cu funcţie renală stabilă timp de 6-12 luni la care presiunea arterială poate fi controlată bine cu medicamente. În schimb, revascularizarea trebuie luată în discuţie la bolnavi cu:

a) edem pulmonar acut sau insuficienţă cardiacă agravată fără cauză miocardică evidentă, dacă stenoza este bilaterală;
b) declin rapid al funcţiei renale fără cauză evidentă, dacă stenoza este bilaterală sau unilaterală pe rinichi unic funcţional;
c) HTA necontrolată (cel puţin trei medicamente, dintre care un diuretic, în doză maximă).

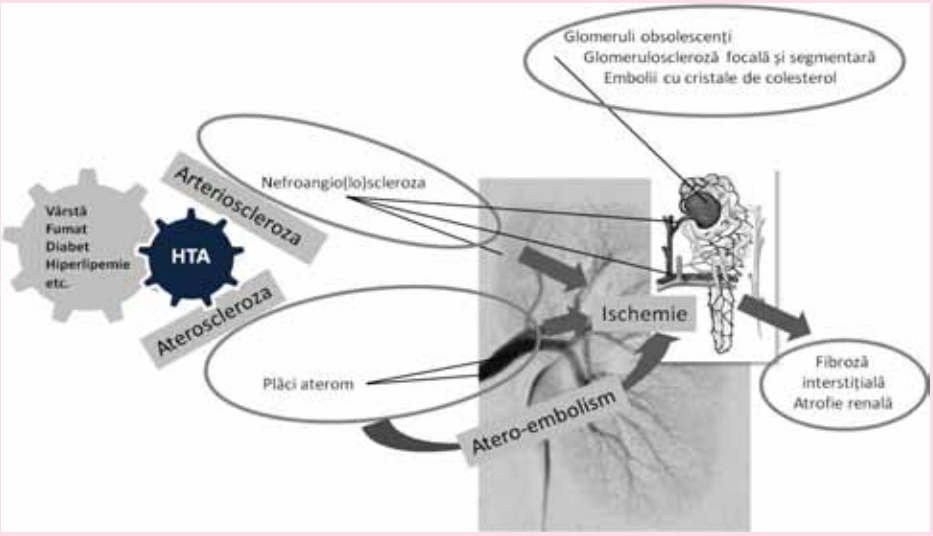


Figura 3. Nefropatia aterosclerotică – mecanisme patogenice

Cum poate fi explicată eficienţa dubitabilă a revascularizării asupra funcţiei renale? Îndepărtarea stenozei poate creşte fluxul sanguin renal, dar nu rezolvă problemele din aval. Procesul de remodelare din teritoriul vascular de rezistenţă determinat de hipertensiunea arterială, frecventă în SAR, nu este influenţat, iar consecinţele din teritoriul capilar (glomeruloscleroză, fibroză interstiţială) sunt puţin reversibile. Mai mult, leziuni de atero-embolism sunt evidenţiate frecvent anatomopatologic la bolnavii cu SAR, chiar dacă nu există manifestări clinice (**Figura 3**). De aceea, situaţia rinichiului este mai corect descrisă ca "nefropatie aterosclerotică [15,16]", decât "stenoză de arteră renală" (care este centrată numai pe afectarea teritoriului vascular renal de presiune şi debit) sau de "nefropatie ischemică [17,18]" (care subliniază numai rolul ischemiei, neglijând celelalte componente ale procesului anatomo-clinic).

Concluzii

1. **Nu rinichiul este cel care dictează evolu ia nefropatiei aterosclerotice ci afectarea cardio-vasculară.**
2. **Revascularizarea corectează numai fluxul sanguin renal, nu şi leziunile distale.**
3. **De aceea, în nefropatia aterosclerotică, tratamentul medicamentos este de primă linie, iar revascularizarea este posibil necesară şi eficientă numai în anumite în situa ii.**

Bibliografie

1. *** KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* **49**[**Suppl 2**], 2007
2. *** Societatea Română de Nefrologie. Ghiduri de bună practică medicală – Boala cronică de rinichi. Editura Curtea Veche, Bucureşti, 2007
3. Ursea, N: Tratat de Nefrologie; Editura Artprint, Bucureşti, 1994
4. Kalra PA et al.: Atherosclerotic renovascular disease in the United States. *Kidney Int* **77**:37–43; 2010
5. Kalra PA, Guo H, Kausz AT et al. Atherosclerotic renovascular disease in United States patients aged 67 years or older: risk factors, revascularization, and prognosis. *Kidney Int* **68**:293–301; 2005
6. Radermacher J et al. Use of Doppler ultrasonography to predict the outcome of therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med* **344**: 410–417; 2001
7. Caps MT, Perissinotto C, Zierler RE: Prospective Study of Atherosclerotic Disease Progression in the Renal Artery. *Circulation* **98**:2866-2872; 1998
8. Caps MT, Zierler RE, Polissar NL et al: Risk of atrophy in kidneys with atherosclerotic renal artery stenosis. *Kidney Int.* **53**:735–742; 1998
9. Cheung CM et al: Epidemiology of renal disfunction and patient outcome in atherosclerotic renal artery occusion. *J Am Soc Nephrol* **13**:149-157; 2002.
10. Baboolal K, Evans C, Moore RH: Incidence of end-stage renal disease in medically treated patients with severe bilateral atherosclerotic renovascular disease. *Am J Kidney Dis* **31**:971-977; 1998
11. Conlon PJ, Little MA, Pieper K et al: Severity of renal vascular disease predicts mortality in patients undergoing coronary angiography. *Kidney Int* **60**:1490-1497; 2001
12. Whetaley K, Ives N, Gray R et al: Revascularization versus medical therapy for renal artery stenosis. *NEJM*, **361**:1953-62; 2009
13. Simon JF: Stenting atherosclerotic renal arteries: Time to be less aggressive. *Cleveland J Med* **77**:178-189; 2010
14. Bax L, Woittiez AJ, Kouwenberg HJ et al.: Stent placement in patients with atherosclerotic renal artery stenosis and impaired renal function: a randomized trial. *Ann Intern Med* **150**: 840–841; 2009
15. Meyrier A, Hill GS, Simon P: Ischemic renal disease: new insights into old entities. *Kidney Int* **54**:2-13; 1998
16. Scoble JE, Cook GJR: Individual kidney function in atherosclerotic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* **13**:842-844; 1999
17. Jacobson HR: Nephrology forum: Ischemic renal disease: An overlooked clinical entity. *Kidney Int* **34**:729-743. 1988.
18. Tuttle K: Ischemic nephroapthy. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. **10**:167-173; 2001.

Factori de risc cardiovascular în Boala Cronică de Rinichi

Dr. Ligia Petrescu, medic primar Medicină internă, Nefrologie, Spitalul Clinic de Nefrologie "Dr. Carol Davila"

Date generale

- Boala cardiovasculară reprezintă principala cauză de deces la pacienții dializați (fig. 1).
- Realizează 50% din cauzele de deces la pacienții dializați .
- Față de populația generală, dializații au un risc de deces de 30 ori mai mare, în special la vârstele tinere (de 100 ori mai mare).
- Cauza principală de deces este moartea subită (100 ori mai mare decât în populația generală; insuficiența cardiacă de 20 ori mai mare decât în populația generală; sindroamele coronariene acute de 2-3 ori mai mari decât în populația generală).

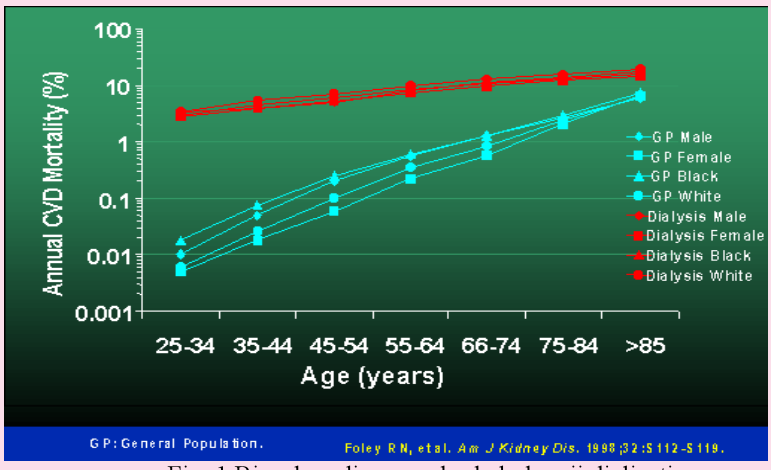


Fig. 1 Riscul cardio-vascular la bolnavii dializați

- Riscul CV este crescut pe măsură ce rata de filtrare glomerulară (RFG) scade sub 75mL/min;
- O reducere cu 5mL/min/1,73m^2 a RFG se asociază cu creşterea riscului relativ de mortalitate CV cu 22%.
- Riscul de moarte CV al pacienților cu BCR stadiile 2-4 este mai mare decât acela de a atinge stadiul final al BCR (fig. 2)

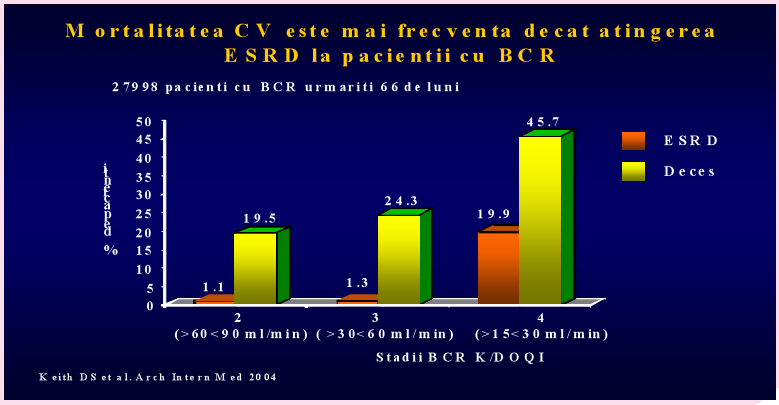


Fig 2. Riscul de moarte cardio-vasculară în raport cu stadiile BCR

Factorii de risc cardiovascular în BCR - Puzzle complicat cu multe piese (fig. 3)

Traditional CVD Risk Factors	CKD-Related (Nontraditional) CVD Risk Factors
Older age	Type (diagnosis) of CKD
Male gender	Decreased GFR
White race	Proteinuria
Hypertension	Renin-angiotensin system activity
Elevated LDL cholesterol	Extra-cellular fluid volume overload
Decreased HDL cholesterol	Abnormal calcium and phosphorus metabolism
Diabetes mellitus	Dyslipidemia
Tobacco use	Anemia
Physical inactivity	Malnutrition
Menopause	Inflammation
Psychosocial stress	Infection
Family history of CVD	Thrombogenic factors
	Oxidative stress
	Elevated homocysteine
	Uremic toxins

Fig. 3 Factorii de risc cardio-vascular la bolnavii cu BCR, tradiționali şi non-tradiționali

Factori tradiționali vs. non tradiționali (fig. 4)

- Factorii tradiționali explică parțial afectarea CV
- Factorii tradiționali şi non-tradiționali îşi suprapun acțiunea.

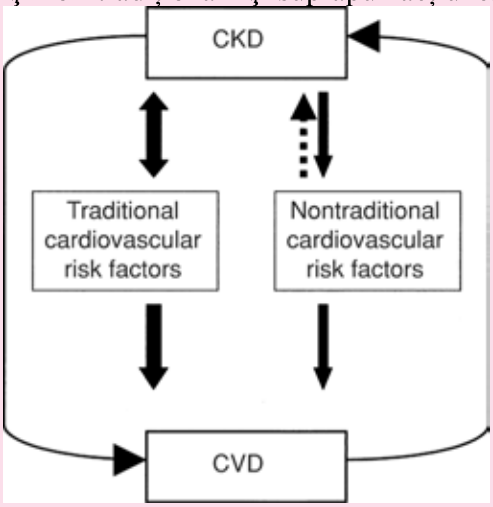


Fig 4. Relația dintre factorii de risc tradiționali şi non-tradiționali în BCR

- Asocierea factorilor de risc este complicată de fenomenul epidemiologiei inverse, mai ales în stadiul final al BCR – ESRD (IMC , Colesterol,PA, homocisteina, PTH, creatinina serică)

Consecințele CV ale factorilor de risc

Afectare miocardică (fig. 5)

Cardiomiopatie

- - HVS excentrică
- - HVS concentrică
- - Remodelare ventriculară

Boală cardiacă ischemică

Afectare vase mari

Afectare microcirculația miocardică

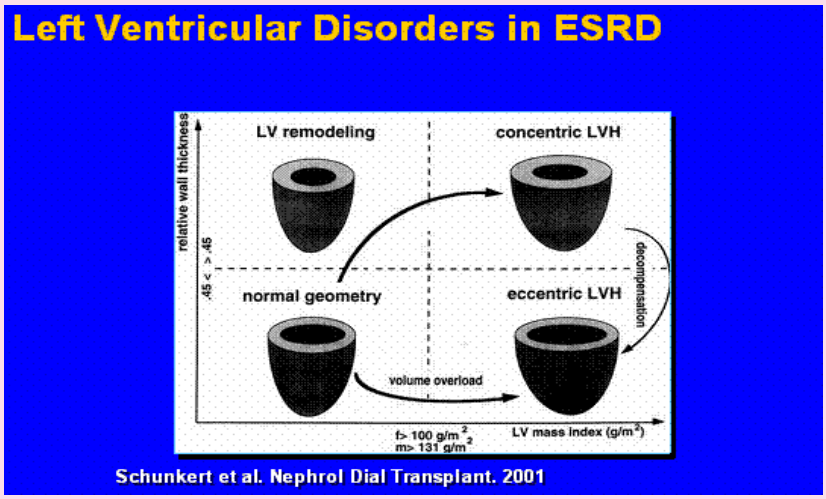


Fig. 5 Remodelarea miocardică în BCR –end stage

Afectare vasculară (fig. 6)

Ateroscleroza

- Afectează arterele musculare şi elastice
- Placa intimală calcificată
- Proces inflamator
- Clinica dominată de fenomene ocluziv ischemice
- Asociată cu factorii de risc clasici (HTA, DZ, dislipidemie, fumat)

Arterioscleroza

- Afectează arterele musculare
- Calcificare medială
- Lipsa procesului inflamator
- De obicei asimptomatică, conduce la scăderea elesticității vaselor mari cu HTA sistolică
- Se asociază cu vârsta, DZ şi uremia.

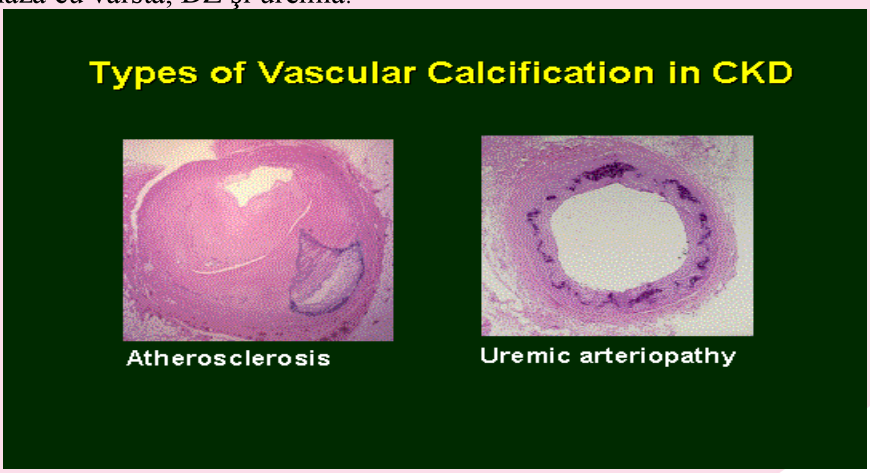


Fig. 6 Modificări vasculare în BCR

Hipertensiunea arteriala (fig. 7)

Epidemiologie

- HTA însoţeşte BCR atingâng procente de peste 80% în stadiul 4.

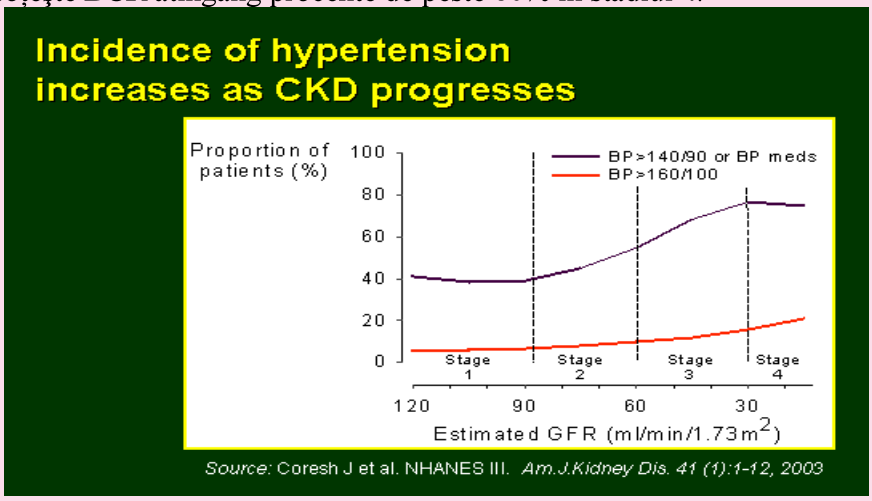


Fig. 7 Incidența HTA în BCR

Controlul HTA în BCR

Diversele studii au arătat o rată de control terapeutic al HTA cuprinsă între 12 şi 46%:

- *Peralta* şi colab 2005; NHANES; 3213; control 37%
- *De Nicola* şi colab 2006; TABLE; 1058; control 12%
- *Sarafidis* şi colab 2008; *KEEP;* 10813; control 13%
- *Thilly* şi colab 2009; AVENIR; 566; control 25%
- *Muntner* şi colab 2009; CRIC; 3612; control 46%; în acest studiu 15%, 25%, 26% şi 32% au folosit 1,2,3 şi respectiv >/4 antihipertensive.

HTA- patogenie

Retenția de sare și apă
Compoziția dializantului
Creșterea activității sistemelor vasoconstrictoare: sistemul nervos simpatic; sistemul Renină-Angiotensină-Aldosteron; endotelinele; factori ouabain like; vasopresina
Scăderea sistemelor vasodilatatoare: NO; kinine
Creșterea calciului intracelular
Scăderea elasticității aortei
Apneea în somn
Hiperparatiroidism
Eritropoietina

HTA- Consecințe CV (fig. 8)

- În studiul lui Foley efectuat pe 432 pacienți HD incidenți, HTA a fost factor de risc pentru HVS, ischemia coronariană şi insuficienta cardiaca;
- HTA s-a asociat în diverse studii cu riscul de atrofie cerebrală şi cu marimea hematomului cerebral.

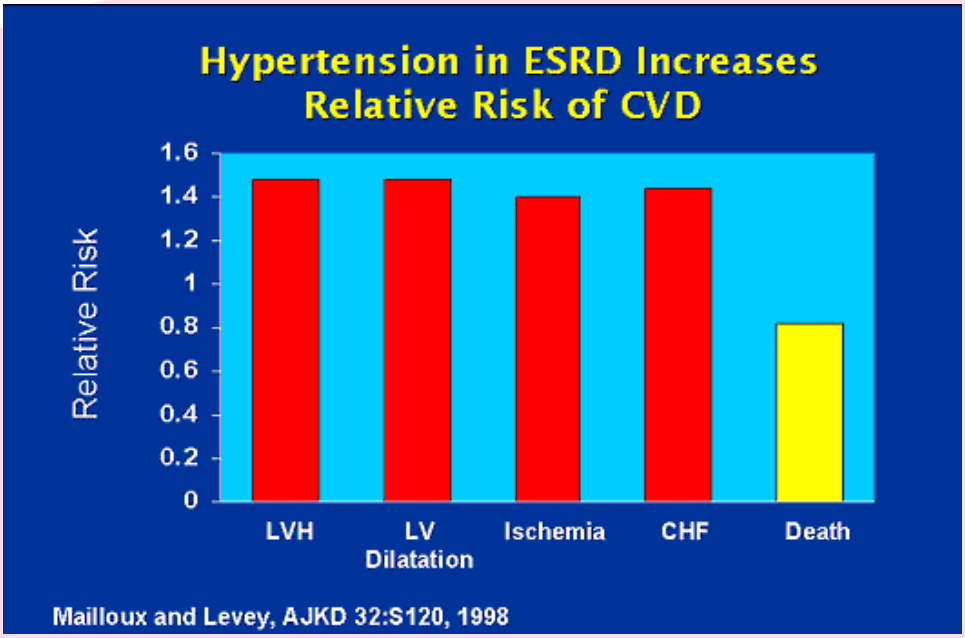


Fig. 8 Consecințele cardio-vasculare ale HTA la bolnavii cu BCR-end stage

HTA- Țintă și terapie (fig. 9)

- Tratamentul HTA trebuie inițiat la toți bolnavii, indiferent de stadiul BCR, când PA >140/90mmHg.
- Valorile țintă sunt <130/80mmHg.
- În caz de proteinurie >1g/g creatinină urinară, ținta TA trebuie să fie <125/75mmHg.
- Schema generală de tratament:

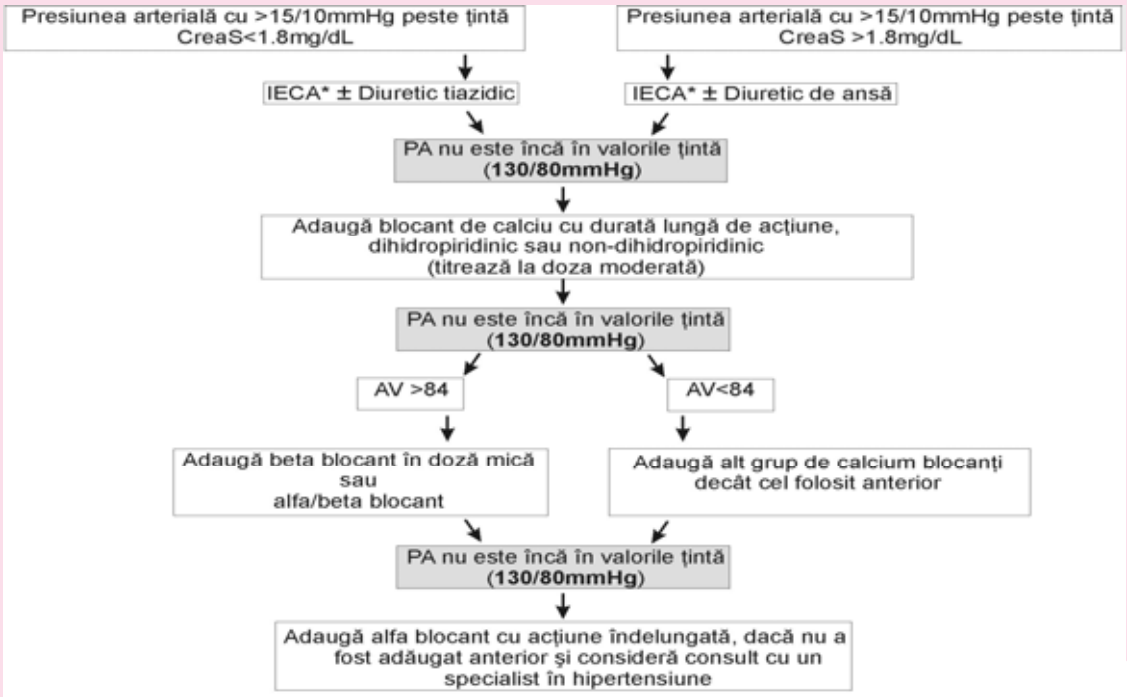


Fig. 9 Scheme de tratament în HTS din BCR

PÂNĂ LA CE VALOARE A CREATININEI SE ADMINISTREAZĂ ACEI/ARB? (fig. 10)

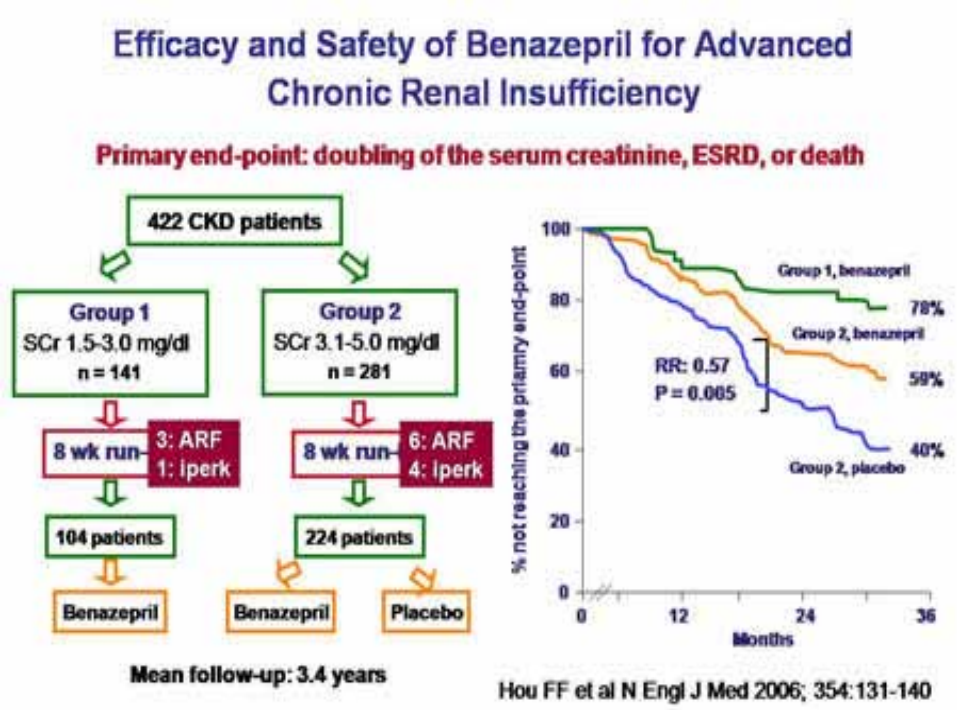


Fig. 10 Inhibitorii de enzimă de conversie a angiotensinei în BCR

- In studiul lui *Hou*, față de lotul placebo, tratamentul cu benazepril se asociază cu o reducere cu 43% a riscului de dublare a creatininei, insuficiență renală terminală sau moarte. Acest beneficiu nu pare a fi atribuabil doar scăderii TA.
- Eficacitatea a fost demonstrată şi la valori ale creatininei serice cuprinse între 3-5 mg/dL.
- Atenție la controlul potasiului seric.

Hiperhidratarea (fig. 11)

Consecințe

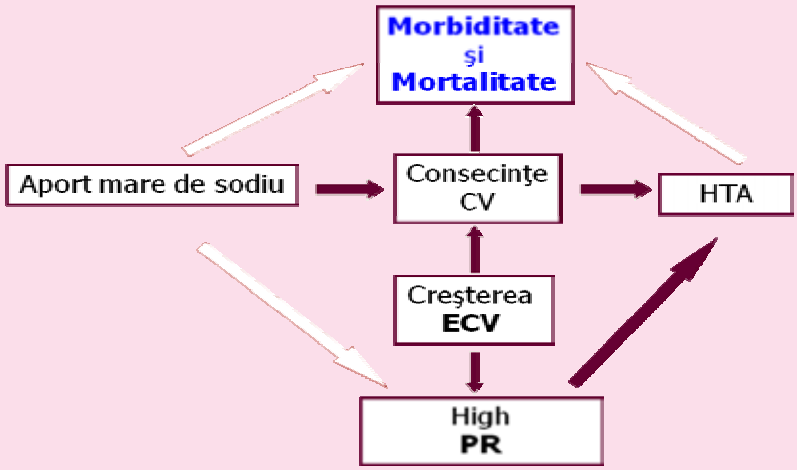


Fig. 11. Consecințele hiperhidratării în BCR

- Un studiu efectuat pe 269 pacienți prevalenți hemodializați în 3 centre europene s-a analizat riscul de deces. S-a constatat că 25% sunt hiperhidratați.

- Diabetul zaharat şi starea de hidratare au fost cei mai importanți predictori de mortalitate.

Hiperhidratarea-terapie

- Restricția de sare.
- Menținerea funcției renale reziduale.
- Dialize adecvate
  - Rata de ultrafiltrare
  - Durata
  - Calibrare sodiu
  - "Cool" dialysis; agenți osmotici pe bază de glucoză, nu de sodiu.

Dislipidemia (fig. 12)

Epidemiologie: anomaliile metabolismului lipidic depind de prezenta/absenta sindromului nefrotic si de tipul de substitutie al functiei renale.

Stadiu (Johnson&Feehally, 2001)	**Colesterol Total**	**Colesterol HDL**	**Colesterol LDL**	**TG**
Sindrom nefrotic	↑↑↑	↓	↑↑	↑
BCR std. 1-4	→	↓	→	↑↑
Hemodializa	→	↓	→	↑↑
Dializa peritoneala	↑	↓	↑	↑
Transplant	↑↑	→	↑	↑

Fig. 12 Dilipidemiile în BCR

Consecințe (fig. 14)

Studii *in vitro* au demonstrat rolul LDL oxidat în procesele de calcificare vasculară.
Studii observaționale şi intervenționale în populația generală au demonstrat rolul creşterii LDL în procesul de calcificare vasculară.
Nu toate studiile din populația dializată au evidențiat rolul dislipidemiei în prevalența şi progresia calcificărilor vasculare, relația putând fi modificată de influența asupra dislipidemiei a statusului nutrițional şi inflamator al acestor pacienți.
Studiul lui Tamashiro şi colab (24 pacienți HD evaluați prin EBCT urmăriți inițial şi după 17 luni) a raportat progresia rapidă a calcificărilor vasculare la pacienții HD în asociere cu nivelele crescute de TG şi scăzute de HDL.
Studiul lui *Nitta şi colab*. a demonstrat că progresia calcificărilor aortice este redusă sub tratament cu colestimidă în combinație cu atorvastatin.
Dislipidemia contribuie la agravarea atat a BCR cat si a status-ului CV.

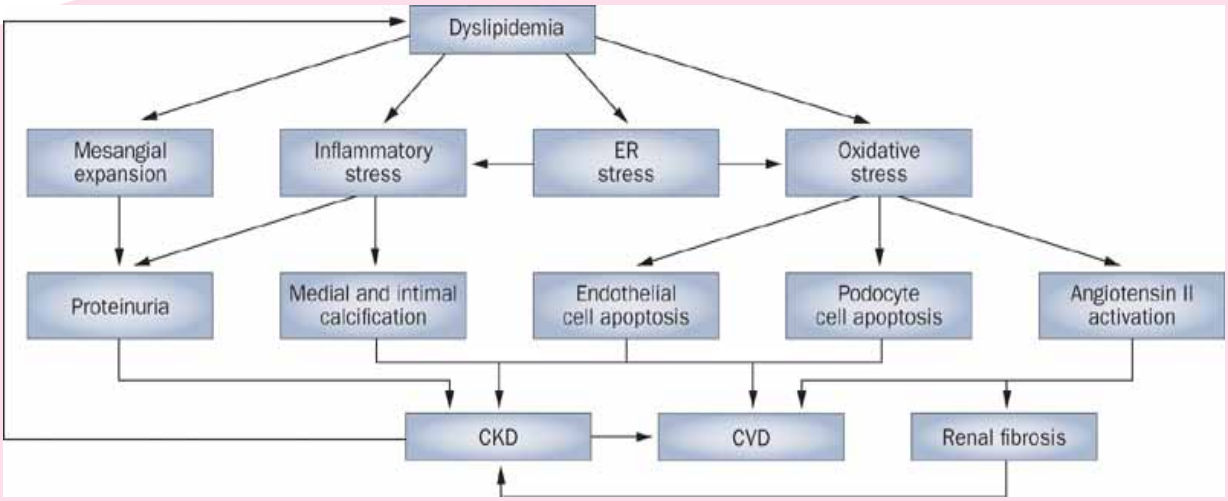


Fig. 14. Interrelațiile între dislipidemie și BCR

Tinte și terapie (fig. 15)

Dislipidemia	**Țintă**	**Inițiere**	**Creștere**	**Alternative**
TG≥500 mg/dL	TG<500 mg/dL	Stil viață	TLC+fibrat sau niacin	Fibrat sau niacin
LDL 100-129 mg/dL	LDL<100 mg/dL	Stil viață	TLC+Doze mici statine	Sechestranți de acizi biliari
LDL≥130 mg/dL	LDL<100 mg/dL	TLC+Doze mici statine	TLC+Doze maxime statine	Sechestranți de acizi biliari
TG≥200 mg/dL sau non-HDL≥130 mg/dL	Non-HDL<130 mg/dL	TLC+Doze mici statine	TLC+Doze maxime statine	Fibrat sau niacin

Fig. 15 Tratamentul dislipidemiei în BCR

- Statinele reduc mortalitatea CV la pacienții cu BCR într-o manieră similară cu populația generală (metaanaliza 2008, studiul Treating to New Targets);
- Efectele adverse ale statinelor nu sunt mai frecvente decât în populația generală
- Ar trebui utilizate în BCR stadiile 3-4;
- Eficacitatea statinelor în prevenția primară necesită studii suplimentare;

ANEMIA

Epidemiologie

- Anemia este cea mai frecventă tulburare hematologică la pacienții cu BCR;
- Patogenia este complexă, cauza cea mai importantă fiind deficitul de eritropoietină;
- Apare din stadii precoce ale BCR; Prevalența este de 25% la pacienții cu *clearance* al creatininei >50ml/min, şi de 87% la cei cu *clearance* al creatininei <25ml/min.

Patogenie

Patogenia anemiei renale implică trei *mecanisme* importante**:**

A. Reducerea eritropoiezei;

B. Scurtarea duratei de viață a eritrocitelor;

C. Pierderile de sânge

Consecințe CV (fig. 16)

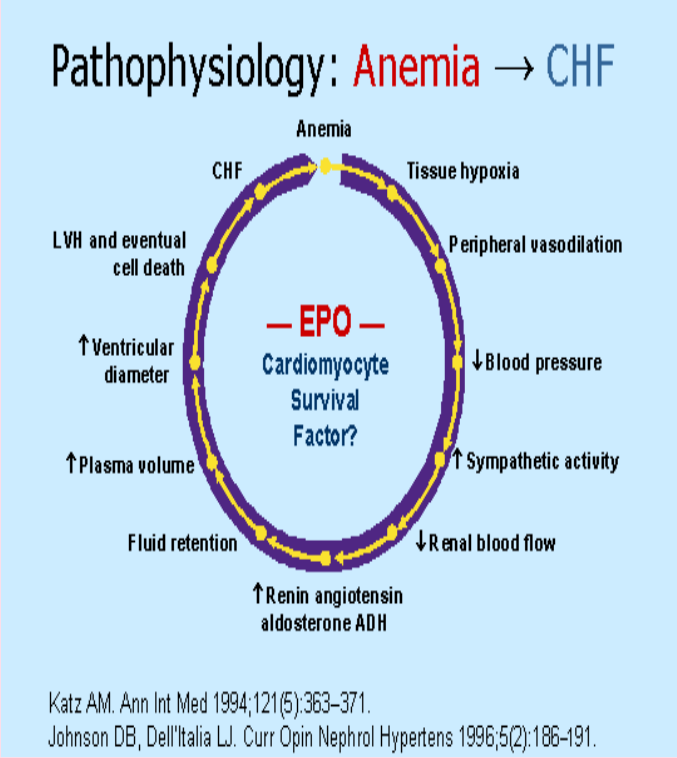


Fig. 16 Consecințele cardio-vasculare ale anemiei din BCR

Tinte și terapie

- Evaluarea anemiei la pacienții cu IRC se impune când Hb<12g/dL (bărbați adulți), respectiv Hb<11g/dL (femei premenopauză).
- Toți pacienții cu IRC şi Hb<11g/dL constant necesită introducerea Epo-r-U în tratament.
- Atingerea şi menținerea Hb „țintă" necesită normalizarea depozitelor de fier la toți pacienții cu IRC.
- Principalele studii clinice de corecție ale anemiei care au stabilit diferite target-uri ale Hb nu au demonstrat că normalizarea Hb este benefică; din contră, s-a constatat creşterea evenimentelor CV (tromboză, HTA):
  - **ACORD** (Anemia Correction in Diabetes)2007;
  - **CHOIR** (Correction of Hemoglobin and Outcomes in renal insufficieny) 2006;
  - **CREATE** (Cardiovascular Risk Reduction by Early Anemia Treatment with Epoetin Beta) 2006.
  - **TREAT** (Trial to reduce cardiovascular Events with Aranesp Therapy) 2009.

Anomaliile metabolismului fosfocalcic (fig. 17)

Epidemiologie

- 2004- Studiul a 1814 pacienți cu BCR a arătat:
  - 1,25 dihidroxicolecalciferol redusă (< 22pg/mL) la 13% dintre pacienții cu RFG >80mL/min şi la 60% dintre cei cu RFG <30mL/min;

- PTH > (> 65pm/dL) la 12% dintre cei cu RFG > 80mL/min;
- Valori normale de Ca şi P până la RFG de 40 mL/min.
- Creşterea iPTH precede modificările Ca şi P.

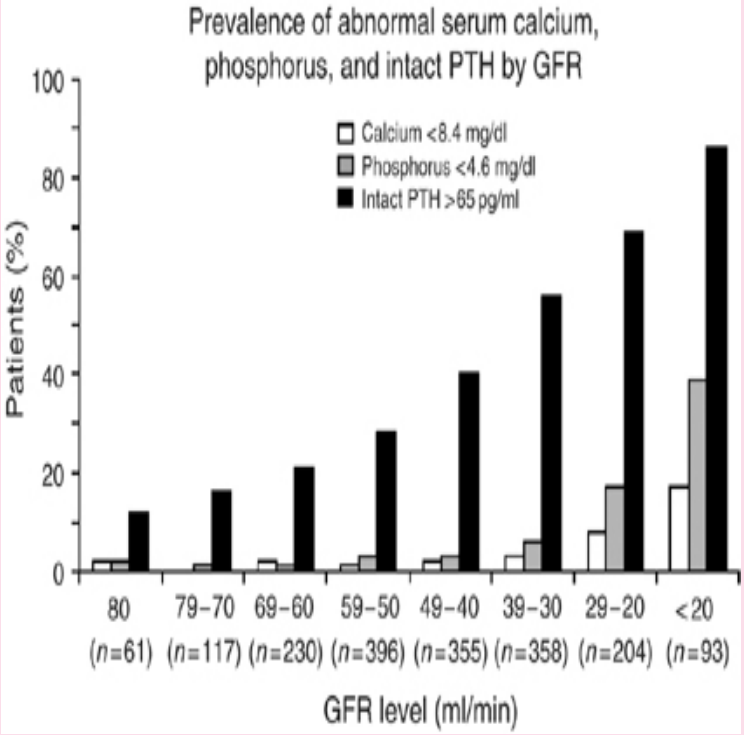


Fig. 17 Anomaliile metabolismului fosfo-calcic în BCR

Studiul efectuat pe 3490 pacienţi urmăriţi 18 luni (*Kestenbaum şi colab.)* a arătat că un nivel seric al fosfatului mai mare de 3.5 mg/dL este asociat cu creşterea riscului de moarte.
Studiu efectuat pe 12833 pacienţi hemodializaţi urmăriţi timp de 2 ani (*Ganesh* şi colab) a demonstrat valoarea PTH >495 pg/mL în creşterea riscului de moarte subită.
Studiu efectuat pe 520 pacienţi cu BCR în stadiul 3-5 (Kovesdy, Kalantar Zadeh):

- 258 pacienţi trataţi cu calcitriol în doze de 0.25-0.5 m/zi; restul fără derivaţi vitamina D;
- Mortalitatea şi IR terminală au fost semnificativ mai mici la cei trataţi cu vitamina D.

Consecinţe CV (fig. 18)

- Arterioscleroza
- Scăderea complianţei vasculare
- HVS
- Ischemie subendocardică

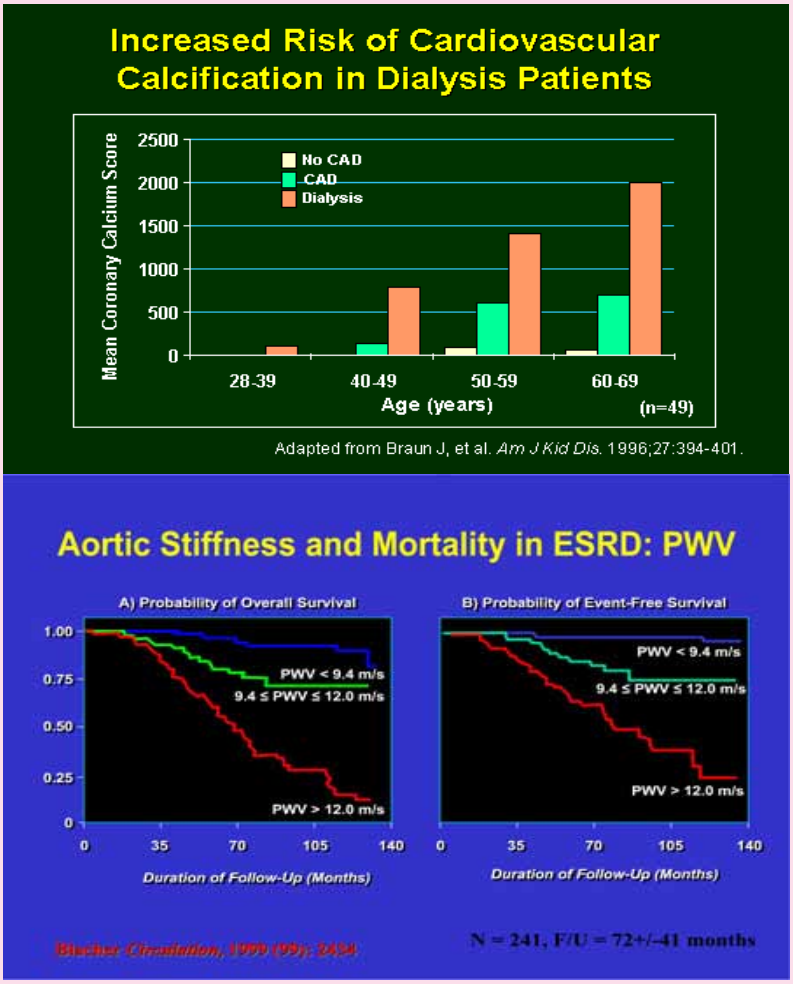


Fig 18. Consecințele cardio-vasculare ale modificărilor metabolismului fosfo-calcic

Tratament

- Ţinte terapeutice:
  - Fosfor seric 1.1 – 1.8 mmol/L;
  - Produs fosfocalcic < 4.4 mmol^2/L^2;
- Controverse privind chelatorii de fosfați – date conflictuale:
  - Chelatorii pe bază de calciu → calcificări vasculare;
  - Studiul CARE-2 (Calcium Acetat Renagel Evaluation-2): atorvastatin +Renagel/acetat de calciu la dializați; fără diferențe în scorul de calcificare coronariană;
  - Studiul RIND (Renagel in New Dialysis): chelatorii pe bază de calciu asociați cu mortalitate CV mai mare decât Sevelamer;
  - Studiul DCOR (Dialysis Clinical Outcomes Revisited): fără diferențe de cauze de mortalitate între Sevelamer şi chelatorii pe bază de calciu.

Proteinuria

- **Factor de risc** pentru degradarea funcției renale şi afectare cardio-vasculară;
- **Marker** de afectare renală şi vasculară;
- Consecință a disfuncției endoteliale generalizate;

Consecințe CV

- Există asociere *independentă* de funcția renală între albuminurie şi riscul CV;

- Studiul PREVEND (Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease): administrarea de fosinopril la pacienții cu TA normală şi funcție renală normală a condus la reducerea albuminuriei şi evenimentele CV;
- Studiile HOPE şi LIFE: microalbuminuria a fost asociată cu creşterea riscului de IMA, AVC, moarte cardiacă în absența BCR;
- Relația albuminurie – ateroscleroză este mai puternică decât relația ↓ RFG – ateroscleroză.
- Mecanismele prin care microalbuminuria contribuie la afectarea CV: - nu sunt pe deplin cunoscute; microalbuminuria se asociază cu creşterea nivelului seric al factorului von Willebrand şi a altor molecule de adeziune care favorizează ateroscleroza;

Ținte şi terapie

- Proteinuria trebuie redusă în BCR până la valori <500mg/g creatinină urinară, indiferent de stadiul BCR prin:
  - control adecvat al TA
  - administrarea de ACEI sau sartani

Stress–ul oxidative

În BCR există un dezechilibru între producerea speciilor reactive de oxigen/mecanismele antioxidante:

- Deficit de antioxidanți: glutation, ascorbat, alfa tocoferol;
- Creşterea producției de ROS: peroxinitrit, acid hipocloros, anioni superoxid;

Se constată creşterea marker-ilor de stress oxidativ pe măsura reducerii RFG: F2-isoprostan, produşi de glicozilare avansată, malonildialdehida, LDL oxidat.
Oxidarea LDL – pas cheie în inițierea procesului de ateroscleroză;
Relația cauzală între stress-ul oxidativ şi afectarea CV încă nu a fost pe deplin stabilită (studii mici, date neconcludente).
Abordare terapeutică: studii mici la dializați, cu rezultate favorabile asupra reducerii riscului de evenimente CV:

Studiul SPACE - 2000: 800 UI vit E.
Studiul ATIC - 2007: Pravastatin, vitamina E.
Studiul Tepel - 2003 : N-acetilcisteina.

INFLAMAȚIA (fig. 19). Este factor de predicție a mortalității

Epidemiologie. ESRD este considerată o stare inflamatorie crronică. Proteina C reactivă este crescută şla 50-70% bolnavi.

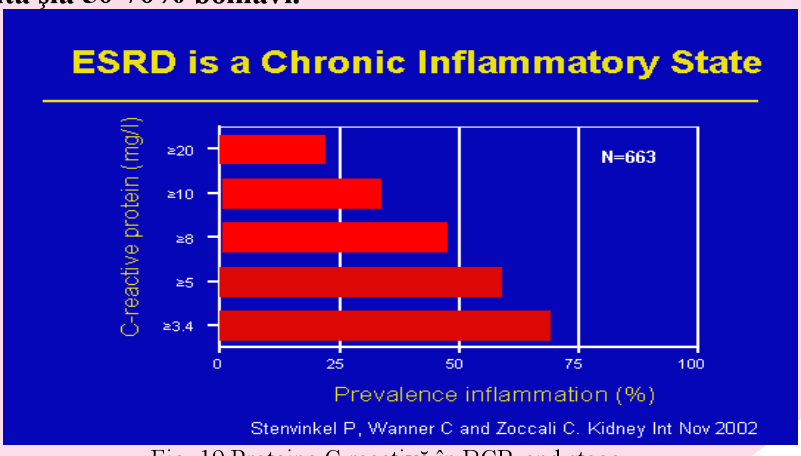


Fig. 19 Proteina C reactivă în BCR-end stage

Etiologie

Factori legați de afecțiunea renală

- Boala renală primară (ex. LES, SIDA)
- Reducerea Clearance-ului renal al citokinelor
- Acumularea de AGE
- Factori genetici (genotip IL-10)
- Insuficiența cardiacă
- Ateroscleroza *per se*
- Infecții latente

Factori adiționali în hemodializă

- Expunerea la materialele de dializă
- Infecții ale căilor de abord
- Bioincompatibilitatea membranelor de dializă
- Endotoxinele
- Substanțe străine (polytetrafluoroethylene)
- Cateter intravenos

Consecințe (fig 20)

- Sindromul MIA (Malnutriție – Inflamație - Ateroscleroză)
- Asociat cu prognostic nefavorabil.

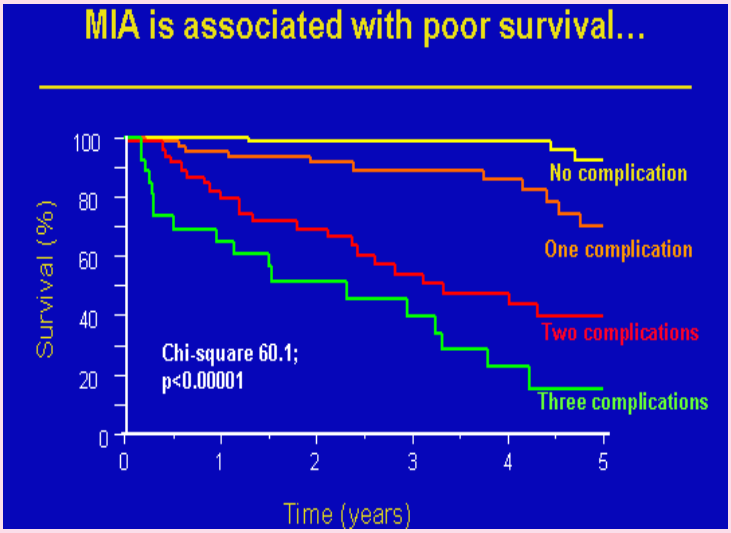


Fig. 20 Supraviețuirea la bolnavii cu sindrom MIA

Terapie

- Terapie nutrițională
- Exerciții fizice
- Terapii medicale
  - Antibiotice, la nevoie
  - Terapie antiinflamatorie vasculară:
    - Statine
    - IEC (studiul HOPE)
    - Vitamina E
  - Alți agenți antiinflamatori – strategii posibile:
    - Rosiglitazone
    - Thalidomide + blocanți TNF
    - Eradicarea infecțiilor persistente (C. pneumoniae, H. pylori)

HOMOCISTEINA

- Scăderea RFG se asociază cu creşterea nivelului seric de homocisteina;
- 80-85% din dializaţi au homocisteina crescută;
- Homocisteina determină stress oxidativ şi disfuncţie endotelială;
- Intervenţiile terapeutice de reducere ale homocisteinei nu au avut beneficiile CV scontate: studiile HOST, HOPE2 cu folat, B6. B12.

ACTIVAREA SISTEMULUI NERVOS SIMPATIC

Cauze

- Creşterea activităţii simpatice la nivelul arteriolei aferente;
- Creşterea sintezei de angiotensină II;
- Creşterea stress-ului oxidativ;

Consecinţe

- Alterarea repolarizării miocitelor;
- Tahicardie;
- Hipertrofie şi fibroză miocardică.

Tratament

- Studiile lui *Foley* au aratat ca utilizarea beta blocantelor este asociată cu reducerea mortalităţii la pacienţii cu BCR moderată/avansată;
- Problema este a subutilizării beta blocantelor la pacienţii renali.

CONCLUZII

- **Pacienţii cu BCR au risc mare de evenimente CV;**
- **Pacienţii cu BCR au o mare prevalenţă a factorilor de risc cardiaci tradiţionali şi non tradiţionali;**
- **Mecanismele prin care factorii de risc non tradiţionali contribuie la afectarea CV nu sunt pe deplin cunoscute;**
- **Abordarea terapeutică va include atât factorii tradiţionali cât şi pe cei non tradiţionali, deşi valoarea acestora nu este în totalitate demonstrată.**

Bibliografie selectivă

1. KDOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease
2. Association of activated vitamin D treatment and mortality in chronic kidney disease. Kovesdy, Kalantar Zadeh et al. *Arch Intern Med.* 2008;168(4): 397-403.
3. Vascular disease and chronic renal failure: new insights. Nanayakkara PW, Gaillard CA.*Neth J Med.* 2010 Jan;68(1):5-14.
4. Cardiovascular risk and management in chronic kidney disease; Diana Rucker / *Nature reviews/nephrology/*vol 5/may 2009
5. Nontraditional risk factors for cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease Jessica Kendrick and Michel B Chonchol; *Nature clinical practice/nephrology/*december 2008 vol 4 no 12
6. Persistent inflammation as a catalyst for other risk factors in chronic kidney disease: a hypothesis proposal. Carrero JJ, Stenvinkel P/*CJASN/* 2009 Dec;4 Suppl 1:S49-55.
7. Chronic systemic inflammation in dialysis patients: an update on causes and consequences. Yao Q, Axelsson J, Stenvinkel P, Lindholm B. *ASAIO J* 2004 Nov-Dec;50(6):lii-lvii.
8. Uremic toxicity, oxidative stress, and hemodialysis as renal replacement therapy. Himmelfarb J. *Semin Dial* 2009 Nov-Dec;22(6):636-43.
9. Cardiac medications and their association with cardiovascular events in incident dialysis patients: cause or effect? Ishani A, Herzog CA, Collins AJ, Foley RN. *KI* 2004 Mar;65(3):1017-25.

EXISTĂ SINDROAME CARDIO-RENALE?

Dr. Cristina Căpuşă, şef de lucrări UMF „Carol Davila", Disciplina Medicină Internă şi Nefrologie – Spitalul Clinic de Nefrologie „Dr Carol Davila", Bucureşti

Motto: „ ... it is time ... to motivate cardiologists to think more 'renal' and nephrologists to think more 'cardiac'."
E Ritz, A Remppis. *Nat Clin Pract Nephrol*, 5(1):1, 2009

În populația generală, bolile cardio-vasculare şi renale sunt frecvente şi adesea sunt concomitente, iar co-existența lor agravează prognosticul şi creşte complexitatea şi costul îngrijirii medicale. Aceste observații susțin existența unei interrelații strânse, bidirecționale, între cord şi rinichi.

Pornind de la necesitatea unui limbaj comun şi a unor definiții clare ale situațiilor clinice care asociază îmbolnăvirea concomitentă a inimii şi rinichilor, în ultimii patru - cinci ani, un grup de experți coordonat de profesorul Claudio Ronco a propus termenul **„Sindroame Cardio-Renale"**. În urma conferinței de consens organizată în 2008 sub auspiciile *Acute Dialysis Quality Initiative*, a fost elaborată următoarea definiție [1]:

Sindroamele Cardio-Renale (SCR) reprezintă un grup de anomalii ale cordului şi rinichilor în care disfuncția acută sau cronică a unuia dintre organe determină disfuncția acută sau cronică a celuilalt.

Pe baza a două principii: bidirecționalitatea interacțiunii şi caracterul evolutiv al afectărilor, acut sau cronic, sindroamele cardio-renale au fost clasificate în următoarele tipuri [1]:

(1) Sindrom Cardio-Renal acut (tip I) – afectarea acută a cordului (insuficiență cardiacă decompensată, sindrom coronarian acut) induce disfuncție acută a rinichiului (*acute kidney injury*, *AKI* = insuficiență renală acută);
(2) Sindrom Cardio-Renal cronic (tip II) – afectarea cronică a funcțiilor cardiace (insuficiență cardiacă congestivă) induce Boală cronică de rinichi (scăderea filtrării glomerulare + proteinurie);
(3) Sindrom Reno-Cardiac acut (tip III) – afectarea acută a funcțiilor rinichiului (*AKI*) induce complicații acute cardiace (edem pulmonar, aritmii, ischemie acută);
(4) Sindrom Reno-Cardiac cronic (tip IV) – Boala cronică de rinichi induce afectare cronică a cordului (hipertrofie ventriculară stângă, ischemie, insuficiență cardiacă, risc crescut de evenimente cardio-vasculare);
(5) Sindrom Cardio-Renal secundar (tip V) – o afecțiune sistemică (sepsis, amiloidoză, lupus eritematos) determină disfuncție renală şi cardiacă simultane.

După cum se observă, definiția utilizează pluralul „sindroame" pentru a sugera multitudinea interacțiunilor posibile, despărțirea termenului prin cratimă şi majuscule la particulele „Cardio" şi „Renal" pentru a respecta importanța egală a ambelor organe implicate şi ordonează Cardio-Renal sau Reno-Cardiac în funcție de primul organ afectat [1].

Scopul prezentului material este descrierea succintă a caracteristicilor SCR tip I-IV şi discutarea critică a utilității lor clinice.

Sindromul Cardio-Renal acut

Este definit de deteriorarea brutală (în 1-7 zile) şi susținută (peste 24 ore) a funcțiilor rinichilor, mai precis de scăderea filtrării glomerulare, care complică evoluția bolnavilor internați pentru insuficiență cardiacă (IC) decompensată acut, şoc cardiogen, sindrom coronarian acut sau sindrom de debit cardiac mic post-intervenții pe cord. Altfel spus, este vorba despre o

injurie acută a rinichiului (*AKI*) mediată hemodinamic în condiții de disfuncție cardiacă acută. Incidența SCR tip I a fost raportată între 5% la bolnavi cu sindrom coronarian acut [2] şi 34% la cei cu IC decompensată [3].

Mecanismele patogenice implicate (**Figura 1A**) diferă funcție de debitul cardiac [4]:

- în situațiile cu debit cardiac scăzut, hipoperfuzia renală acută determină leziuni ale rinichilor prin reducerea perfuziei cu sânge (fapt cu consecințe notabile ținând cont că, în mod normal, rinichiul primeşte 20% din debitul cardiac) şi stimularea secreției de renină-angiotensină şi endotelină 1;
- în situațiile cu debit cardiac păstrat, hipervolemia compensatorie este cauză de congestie venoasă cu creşterea presiunii în venele renale, ceea ce are ca rezultat edem interstițial cu disfuncție tubulară şi vasoconstricția arteriolei aferente cu scăderea filtrării glomerulare.

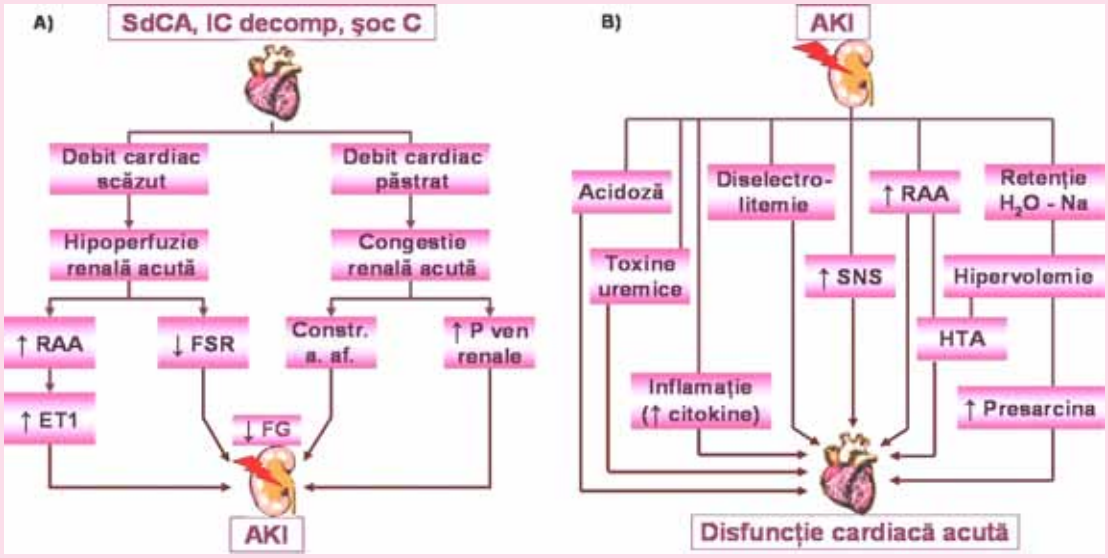


Figura 1. A) Patogenia sindromului Cardio-Renal acut; B) Patogenia sindromului Reno-Cardiac acut

SdCA: sindrom coronarian acut; IC: insuficiență cardiacă; C: cardiogen; RAA: renină-angiotensină-aldosteron; ET: endotelină; FG: filtrat glomerular; Constr.: constricția; a. af.: arteriolă aferentă; P: presiune; AKI: *acute kidney injury*; SNS: sistem nervos simpatic; HTA: hipertensiune arterială; ↑: creştere/activare; ↓: scădere

În prezent, recunoaşterea *AKI* se bazează pe creşterea cu 25% sau cu 0,3mg/dL a creatininei serice. Au fost propuşi şi *markeri* probabil mai sensibili, precum cistatin C pentru evaluarea filtratului glomerular sau indicatori ai lezării rinichiului (*Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin, Kidney Injury Molecule-1, N-Acetyl-β-Glucosaminidase, Interleukina 18*), dar aceştia nu sunt de uz curent.

Instalarea *AKI* a fost asociată cu prelungirea spitalizării şi creşterea mortalității pacienților cu boli cardiace acute, de unde reiese şi semnificația clinică a sindromului Cardio-Renal tip I [1].

Sindrom Reno-Cardiac acut

Injuria acută a rinichiului poate declanşa complicații acute cardiace prin (**Figura 1B**) [4]:

- alterarea homeostaziilor (diselectrolitemie, acidoză metabolică, acumulare de toxine uremice);
- creşterea citokinelor pro-inflamatorii;
- stimulare neuro-hormonală – sistem nervos simpatic, sistem renină-angiotensină;

- retenție hidro-salină cu hipervolemie.

Diagnosticul sindromului Reno-Cardiac acut implică relația temporală, în care evenimentul primar este injuria acută a rinichiului, urmată de afecțiuni cardiace acute consecutive anomaliilor derivate din *AKI*: aritmii prin dezechilibru electrolitic, edem pulmonar acut prin hipervolemia datorată anuriei, pericardită uremică etc. Rolul *biomarker*-ilor afectării cardiace (peptide natriuretice, troponină cardiacă) nu este bine definit cu atât mai mult cu cât, în condițiile scăderii filtrării glomerulare, există posibilitatea de acumulare a acestor molecule, ceea ce îngreunează interpretarea concentrațiilor serice crescute.

Deşi este relativ uşor de recunoscut, puține studii au evaluat incidența şi prevalența sa. Într-un studiu recent care a inclus 113 bolnavi de peste 60 ani cu hemoragie digestivă superioară, dintre care 48,7% au dezvoltat injurie acută a rinichiului, incidența raportată a SCR tip III a fost de 9% față de nici un caz între bolnavii a căror evoluție nu a fost complicată de *AKI* [5]. Importanța clinică constă în riscul de evoluție nefavorabilă pe care îl adaugă bolnavilor afectați.

Sindroame Cardio-Renale cronice

Numeroase studii observaționale au raportat asocierea bolilor cardio-vasculare cu Boala cronică de rinichi şi au stat la baza conceptului de sindroame Cardio-Renale cronice.

Boala cronică de rinichi (BCR) este diagnosticată în cazul persistenței peste 3 luni a:
(1) indicatorilor de afectare a rinichiului:
- anomalii ale examenelor de urină: proteinurie, albuminurie, hematurie, leucociturie;
- anomalii ale analizelor din sânge: retenție azotată, diselectrolitemie, acidoză metabolică;
- anomalii ale investigațiilor imagistice renale;
- leziuni morfopatologice ale rinichilor la biopsia renală.

Sau

(2) reducerii ratei de filtrare glomerulară (RFG) sub 60mL/min/1,73m^2 [6].

Proteinuria persistentă la 2 determinări în interval de 3 luni este *marker*-ul principal al afectării rinichiului [6] şi este definită de [7]:
- ≥1+ sau >30mg/dL la examenul semicantitativ cu bandeletă reactivă;
- raport proteine/creatinină >200mg/g în eşantion de urină emisă matinal;
- raport albumină/creatinină >30mg/g în eşantion de urină emisă matinal.

Conceptul Bolii cronice de rinichi include nefropatiile progresive cu sau fără insuficiență renală cronică şi este stadializat conform nivelului filtrării glomerulare (**Tabelul I**), care este cel mai bun indicator global al funcțiilor rinichilor [6].

Tabelul I. Stadializarea Bolii cronice de rinichi şi a insuficienței renale cronice (după [6])

Boala cronică de rinichi			Insuficiența renală cronică	
Stadiu	*Descriere*	*RFG (mL/min/1.73m^2)*	*Stadiu*	*RFG (mL/min/1.73m^2)*
1	Afectare renală cu eFG N/↑	>90	Deplin compensat	120-70
2	Afectare renală cu eFG uşor ↓	60-89		
3	Afectare renală cu eFG moderat ↓	30-59	Compensat	69-30
4	Afectare renală cu eFG sever ↓	15-29	Decompensat	29-12
5	Decompensare renală	<15 *sau* dializă	Uremic	<12
			Uremie depăşită	<5 (= TSFR)

eFG: filtrare glomerulară estimată; TSFR: terapie de substituție a funcțiilor renale; N: normală; ↑: crescută; ↓: scăzută

Sindrom Cardio-Renal cronic

În prezența unei boli cardio-vasculare (BCV), riscul de a dezvolta Boală cronică de rinichi este cu 54% mai mare [8]. De altfel, până la jumătate dintre pacienții cardiaci au şi un grad de afectare a rinichiului [9]. Asocierea cu BCR a fost descrisă pentru toate bolile cardio-vasculare. De exemplu, un studiu prospectiv observațional care a inclus 23 534 subiecți urmăriți 20 de ani a constatat creşterea riscului de apariție a BCR direct proporțional cu severitatea hipertensiunii arteriale definită conform criteriilor JNC VI, la toate grupele de vârstă. Mai important, peste 50% dintre cazurile de BCR nou apărute în intervalul de monitorizare au provenit dintre subiecții cu valori uşor crescute ale presiunii arteriale (130-159/85-99 mmHg) [10]. Aceasta justifică inițierea tratamentului antihipertensiv încă din stadiile incipiente.

Într-un alt studiu observațional prospectiv pe 2 751 subiecți cu funcție renală normală, severitatea aterosclerozei a fost asociată cu declinul funcției renale. A fost constatată reducerea medie a filtratului glomerular cu 15mL/min/1,73m^2 după doi ani de urmărire la pacienții cu cea mai accentuată ateromatoză carotidiană (evaluată ecografic prin grosimea intimă-medie carotidiană: CIMT peste 0,88mm). Declinul a fost semnificativ mai pronunțat (ΔeFG 7mL/min/1,73m^2, p = 0,01) față de bolnavii cu ateromatoză inițială redusă (CIMT <0,66mm) [11]. În acest studiu, după ajustare pentru co-variabile, indicatorul ateromatozei carotidiene la evaluarea inițială a fost factor predictiv independent al BCR, riscul de apariție a acesteia fiind cu 17% mai mare.

Cauzele sunt multiple. Pe de o parte, insuficiența cardiacă congestivă şi atero- sau arterioscleroza pot conduce la scleroză şi fibroză renală (**Figura 2**). Astfel, hipoperfuzia cronică a rinichilor, anomaliile microcirculației renale dar şi disfuncția endotelială care contribuie la proteinurie pot explica Boala cronică de rinichi în contextul bolilor vasculare. În insuficiența cardiacă, intervin creşterea presiunii venoase inclusiv la nivel renal, activarea neuro-hormonală, o stare de inflamație cronică şi, în stadii avansate, scăderea fluxului sanguin renal. Pe de altă parte, procedurile diagnostice şi terapeutice cu cateterism vascular predispun la toxicitate renală a substanțelor de contrast sau la ateroembolii.

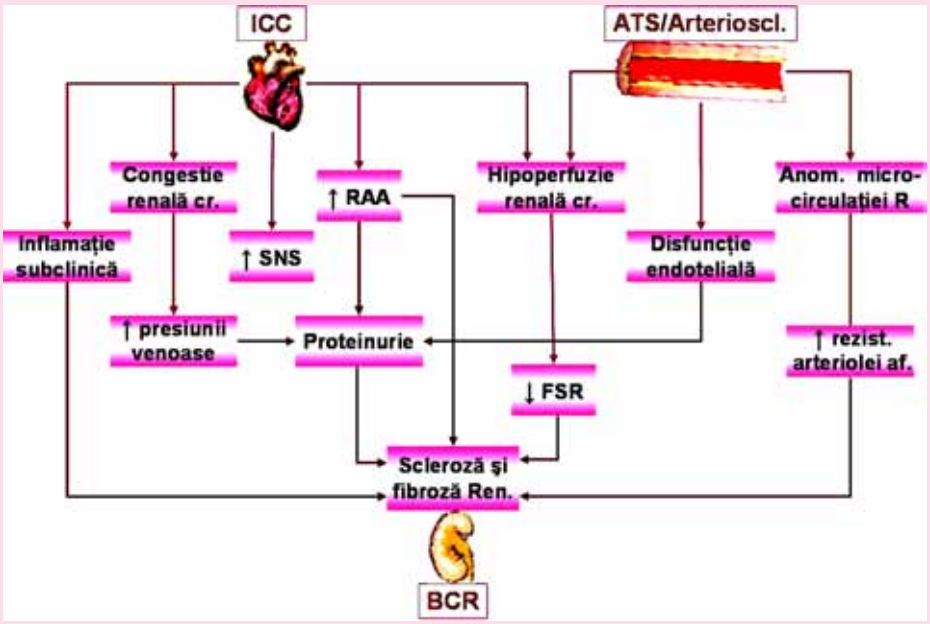


Figura 2. Mecanisme patogenice ale sindromului Cardio-Renal cronic

ICC: insuficiență cardiacă congestivă; ATS: ateroscleroză; SNS: sistem nervos simpatic; cr.: cronică; Anom.: anomalii; R/Ren.: renale; RAA: renină-angiotensină-aldosteron; FSR: flux sanguin renal; af.: aferentă; BCR: Boală cronică de rinichi; ↑: creştere/activare; ↓: scădere

Sindrom Reno-Cardiac cronic

Evenimentele cardio-vasculare (CV) şi decesul sunt mult mai frecvente comparativ cu iniţierea dializei la pacienţii cu BCR. Un studiu retrospectiv pe un eşantion de 5% din populaţia SUA asigurată în sistemul Medicare, adică puţin peste un milion de persoane [12], a relevat incidenţa de 15-20 de ori mai mare a BCV faţă de dializă sau transplant renal, independent de asocierea diabetului zaharat (**Tabelul II**).

Tabelul II. Incidenţa (/100 pacienţi-ani) a evenimentelor CV, decompensării rinichiului şi decesului la pacienţi cu Boală cronică de rinichi (după [12])

Eveniment / Grup	Even. Vasc. ATS (IMA, AVC, BVP)	Insuficienţă cardiacă	Dializă / TR	Deces
Fără BCR / DZ	14,1	8,6	0,04	5,5
DZ fără BCR	25,3	18,5	0,2	8,1
BCR fără DZ	35,7	30,7	1,6	17,1
BCR + DZ	49,1	52,3	3,4	19,9

ATS: ateroscleroză; IMA: infarct miocardic acut; AVC: accident vascular cerebral; BVP: boală vasculară periferică; DZ: diabet zaharat; TR: transplant renal

Comparativ cu populaţia generală, riscul de BCV este de 2-8 ori mai mare şi creşte exponenţial cu severitatea declinului funcţional renal [13,14]. Foarte important, vârsta tânără îl face şi mai evident, după cum reiese din studiul LERIC (*the Late physical, social and psychological Effects of Renal InsuffiCiency*), care a inclus 249 subiecţi cu debutul BCR şi al terapiei de substituţie a funcţiilor rinichiului în copilărie, cu un interval de urmărire 16 ani. A fost remarcată prevalenţa ridicată a rigidităţii peretelui arterial (95%) şi hipertrofiei ventriculare stângi (38-45%), dar şi prezenţa calcificării valvei aortice la unul din cinci subiecţi [15]. Mortalitatea a fost de peste treizeci de ori mai mare faţă de populaţia generală de aceeaşi vârstă, iar analiza cauzelor de deces, a relevat ponderea semnificativă a evenimentelor CV (41% din totalul deceselor), în primul rând a accidentelor vasculare cerebrale, urmate de insuficienţa cardiacă, ischemia miocardică şi moartea subită [16].

De asemenea, scăderea filtrării glomerulare a fost asociată cu ateroscleroza accelerată, iar riscul cardio-vascular maxim a fost notat la bolnavii care aveau concomitent *clearance*-ul creatininei sub 60mL/min/1,73m^2 şi progresie marcată a ateromatozei. În acest studiu prospectiv care a inclus 3364 subiecţi din cohorta INVADE (*Intervention Project on Cerebrovascular Diseases and Dementia in the Community of Ebersberg, Bavaria Study*), Desbien şi col au raportat că fiecare creştere cu 0,1mm a grosimii intimă-medie carotidiene a asociat risc crescut cu 15% de a dezvolta evenimente vasculare fatale sau non-fatale [17].

Pentru a sublinia magnitudinea influenţei, merită menţionat că o reducere cu doar 5mL/min/1,73m^2 a filtratului glomerular a asociat un risc de deces prin cauze CV cu peste 20% mai mare [18].

Mecanismele afectării cardio-vasculare în BCR pornesc de la factorii de risc tradiţionali şi non-tradiţionali, care sunt responsabili atât de disfuncţie endotelială, calcificări şi rigiditate arterială ca expresie a bolii vasculare, cât şi de cardiomiopatie maladaptativă consecutivă hipertrofiei concentrice prin suprasolicitare de presiune, sau excentrice indusă de supraîncărcarea volemică şi anemie. Consecinţele cardiace şi vasculare ale acestor anomalii pot cauza decesul (**Figura 3**).

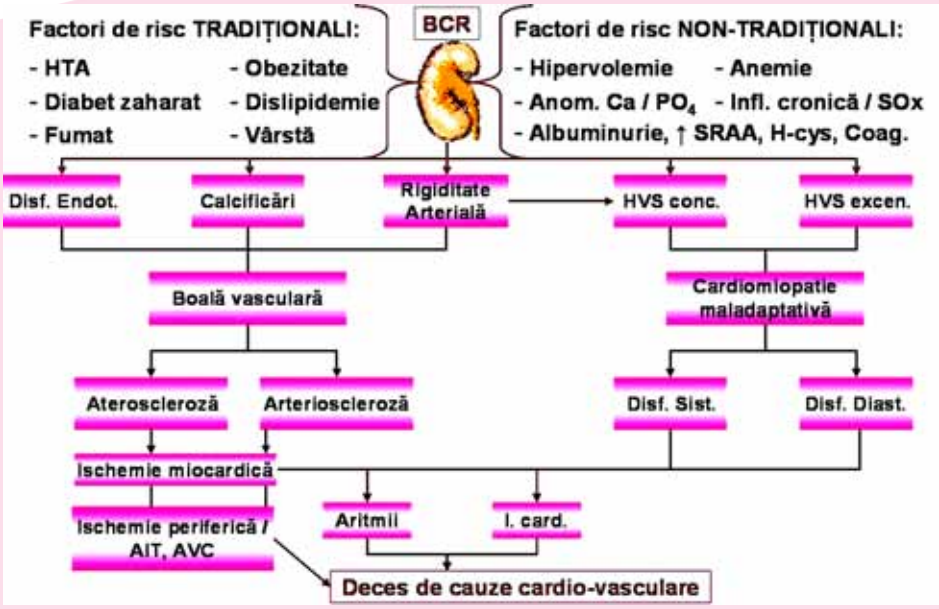


Figura 3. Mecanisme patogenice ale sindromului Reno-Cardiac cronic

HTA: hipertensiune arterială; Anom.: anomalii; Ca: calciu; PO_4: fosfat; Infl.: inflamație; SOx: stres oxidativ; SRAA: sistem renină-angiotensină-aldosteron; H-cys: homocisteină; Coag.: coagulare; HVS: hipertrofie ventriculară stângă; conc.: concentrică; excen.: excentrică; Disf.: disfuncție; sist.: sistolică; diast.: diastolică; AIT: accident ischemic tranzitor; AVC: accident vascular cerebral; I. card.: insuficiență cardiacă

Implicațiile terapeutice ale unora dintre factorii non-tradiționali de risc cardio-vascular din BCR merită subliniate. În primul rând, **hipervolemia**. Aceasta apare precoce, încă din stadiul 2 al BCR şi a fost corelată atât cu parametri ecocardiografici cât şi cu velocitatea undei pulsului [19]. Altfel spus, hipervolemia este factor predictiv independent al remodelării cardiace şi vasculare. În plus, este un mecanism de bază al hipertensiunii arteriale reno-parenchimatoase. De aceea, dieta hiposodată este esențială, iar diureticele trebuie incluse în schema de tratament a pacienților cu BCR, dacă nu există o contraindicație clară. Alegerea diureticului depinde de eFG şi de starea volumului extracelular [7]:

(1) Diureticele tiazidice sunt eficiente în monoterapie când eFG este ≥30mL/min/1,73m^2.

(2) Diureticele de ansă sunt recomandate:
- dacă este necesară reducerea rapidă şi importantă a volumului extracelular;
- dacă eFG este <30mL/min/1,73m^2, situație în care trebuie administrate doze cel puțin duble față de bolnavii cu funcție renală normală (120-160mg furosemid *per os*);

(3) Combinația diuretice de ansă + diuretice tiazidice este recomandată dacă volumul extracelular este mare, evident la examenul clinic, indiferent de nivelul eFG.

(4) Diureticele antialdosteronice trebuie administrate numai la recomandarea medicului specialist nefrolog dacă eFG este <30mL/min/1,73m^2, în asociere cu IECA/BRA când eFG <59mL/min/1,73m^2 sau la pacienți cu risc adițional de hiperpotasemie (diabetici, nefropatii interstițiale).

Alt factor care a fost corelat cu mortalitatea cardio-vasculară este **rigiditatea peretelui arterial**, consecința arteriosclerozei. Aceasta apare precoce la bolnavii cu BCR şi este responsabilă de reducerea efectului Windkessel la nivelul arterelor mari, elastice, ceea ce face ca atenuarea fluxului sanguin pulsatil indus de contracția cardiacă să nu mai aibă loc, iar presiunea centrală aortică crescută să fie transmisă în periferie. Microcirculația renală şi cerebrală, care au rezistență vasculară la flux foarte scăzută, sunt cele mai vulnerabile în condițiile creşterii presiunii pulsului (indicator al rigidității arteriale). Consecința practică este

necesitatea de a reduce presiunea pulsului, nu numai presiunea arterială brahială, prin tratamentul antihipertensiv, mai ales la vârstnici şi în prezența BCR, condiții clinice asociate cu arterioscleroza. Trebuie subliniat că există diferențe între medicamentele antihipertensive în ceea ce priveşte efectul asupra presiunii centrale aortice, după cum au arătat rezultatele sub-studiului CAFE (*The Conduit Artery Function Evaluation study*, 2073 subiecți hipertensivi randomizați pentru a primi tratament fie cu amlodipină + perindopril, fie cu atenolol + bendroflumetiazidă) din cadrul studiului ASCOT (*the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial*). Deşi ambele scheme terapeutice au controlat similar presiunea arterială brahială, regimurile cu amlodipină au redus semnificativ mai mult presiunea centrală aortică (**Figura 4**) şi au avut efecte hemodinamice mai favorabile, posibil datorită contribuției crescute a undei de presiune reflectate din teritoriile distale asupra amplificării undei de presiune emergente în aortă, ca urmare a prelungirii timpului de ejecție sistolică consecutiv bradicardiei induse de beta-blocant [20].

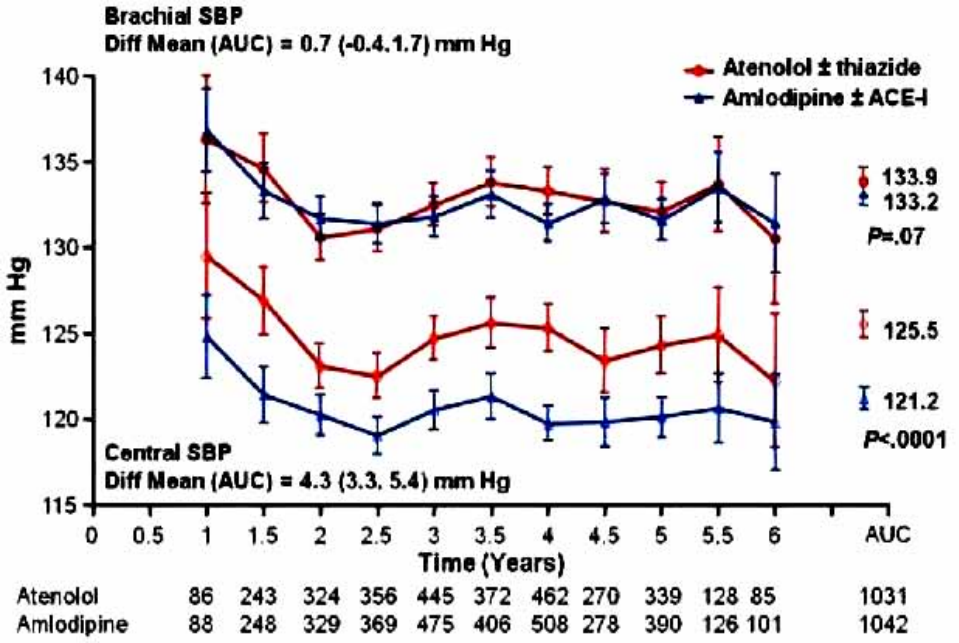


Figura 4. Diferențe ale efectului medicației antihipertensive asupra presiunii arteriale sistolice centrale (CAFE study, Circulation, 113;1213-1225, 2006 [20])

Controlul presiunii arteriale în BCR necesită asocieri de medicamente antihipertensive din mai multe clase, adăugate progresiv (**Figura 5**), dintre care antagoniştii sistemului renină-angiotensină şi diureticele sunt prima şi, respectiv, a doua opțiune terapeutică [7]. Următoarea treaptă de tratament ar trebui să includă blocantele canalelor de calciu care sunt de preferat beta-blocantelor, cel puțin în absența bolii cardiace clinic manifeste (când beta-blocantele au indicație de prevenție secundară).

Controverse referitoare la utilitatea conceptului de sindroame Cardio-Renale

Cu toate că existența interacțiunilor patogenice şi a asocierii frecvente a bolilor cardio-vasculare cu Boala cronică de rinichi este acceptată, distincția între sindroamele Cardio-Renal şi Reno-Cardiac cronice este controversată. Contestarea existenței acestora ca entități diferite este bazată pe câteva argumente.

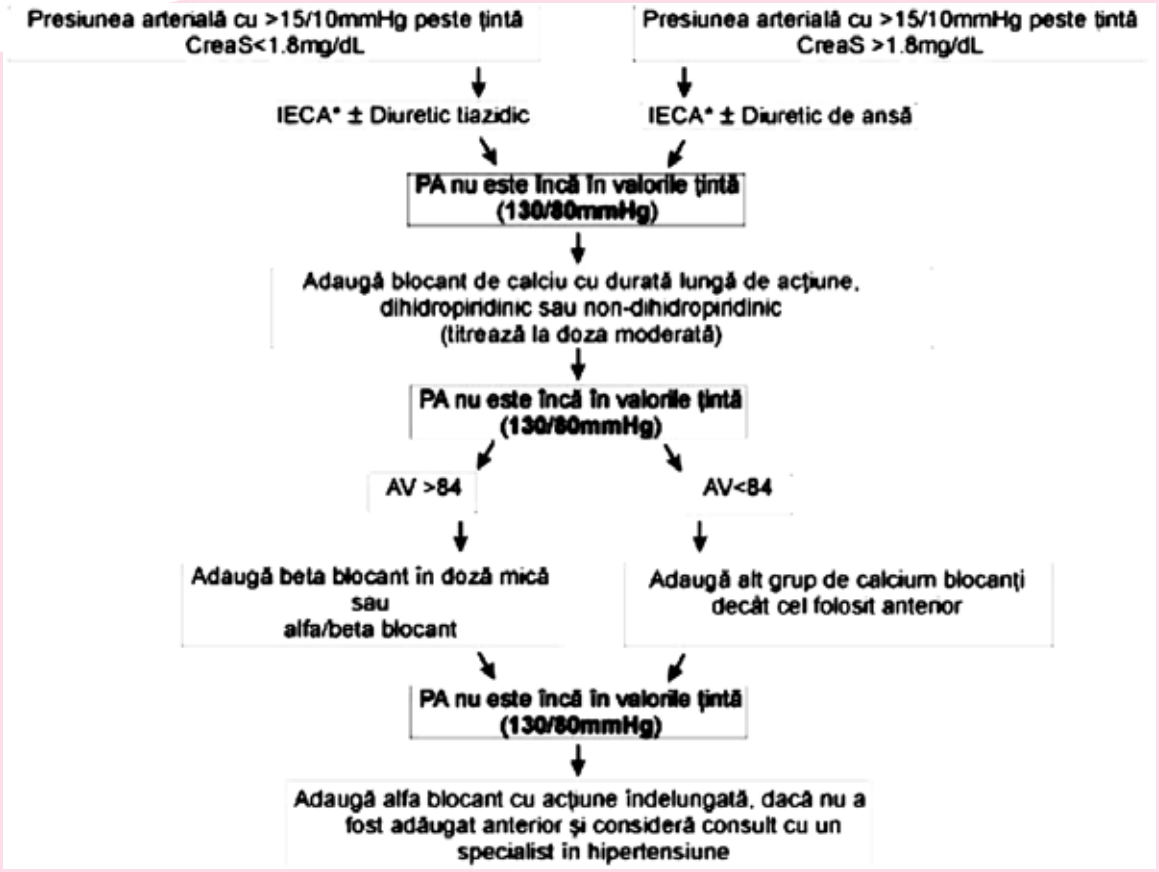


Figura 5. Algoritm de tratament al HTA în Boala cronică de rinchi
*: sau BRA. (Ghidul Societății Române de Nefrologie, pag 64 [7])

În primul rând, evoluția BCR şi a BCV este foarte asemănătoare, pornind de la principalii factori de risc (vârsta, diabetul zaharat şi hipertensiunea arterială), care sunt identici (**Figura 6**).

Figura 6. Evoluția Bolii cronice de rinichi și a Bolilor cardio-vasculare
(după Sarnak & Levin, *Am J Kidney Dis*, 35:S117-S131 [21])

De aceea se pune întrebarea dacă nu există o verigă comună între bolile cronice ale cordului şi rinichilor, respectiv vasele. De altfel, William Osler spunea că "longevitatea este o

chestiune vasculară, iar omul are vârsta arterelor sale". Într-adevăr, remodelarea arterială asociată îmbătrânirii, care include dilatație luminală, rigiditatea peretelui arterial, îngroşare difuză a intimei şi disfuncție endotelială, poate explica atât anomaliile microcirculației cerebrale şi renale (consecutive fluxului sanguin pulsatil transmis distal) implicate în bolile cerebro-vasculare şi Boala conică de rinichi, cât şi modificările funcționale şi structurale de la nivelul inimii. La acestea din urmă, contribuie creşterea presiunii sistolice centrale din aortă şi scăderea fluxului sanguin diastolic în arterele coronare, având drept consecințe: hipertensiunea arterială sistolică, hipertrofia ventriculară stângă concentrică, ischemia miocardică şi insuficiența cardiacă diastolică [22]. Ca urmare, ipoteza conform căreia este, de fapt, o singură condiție patologică şi anume arterioscleroza, cu grade diferite de severitate merită luată în considerare.

Mai mult, spre deosebire de sindroamele Cardio-Renale acute, în care evenimentul inițial (insuficiența cardiacă decompensată, respectiv injuria acută a rinichiului) sunt condiții clinice clar diferite patogenic şi din punct de vedere al abordării terapeutice, individualizarea sindroamelor cronice poate întâmpina dificultăți tocmai datorită naturii cronice a proceselor patologice. Este probabil ca în bolile cronice avansate, mecanismele fiziopatologice să fie comune. Într-adevăr, au fost propuse cel puțin patru căi de progresie care intervin atât în bolile cronice cardio-vasculare cât şi în cele ale rinichiului [23]:

- inflamația cronică;
- stresul oxidativ, mai precis dezechilibrul oxid nitric – specii reactive de oxigen;
- activarea sistemului nervos simpatic;
- activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron.

De altfel, nici intervențiile terapeutice nu diferă semnificativ, indiferent care organ (cordul sau rinichii) a fost primul afectat.

De aceea este foarte probabil că distincția între SCR tip II şi tip IV nu este cu adevărat relevantă clinic. Poate fi utilă, însă, din punct de vedere epidemiologic. Deşi nu întruneşte caracteristicile unui sindrom propriu-zis, conceptul poate favoriza:

- elaborarea proiectelor de cercetare epidemiologică;
- cercetarea unor *markeri* de diagnostic;
- comunicarea şi cooperarea interdisciplinară.

În plus, atrage atenția asupra unor probleme comune şi poate oferi un cadru unitar pentru abordarea terapeutică a bolnavilor cardiaci şi renali cronici.

Un mare câştig ar fi, în această epocă a medicinii supraspecializate, să reamintească necesitatea unei priviri de ansamblu asupra întregului organism şi să îndrepte atenția cardiologilor şi nefrologilor către celălalt organ frecvent implicat în suferință. Astfel, la toți bolnavii cardio-vasculari trebuie evaluată regulat (cel puțin anual) posibila afectare a rinichilor prin măsurarea:

(1) filtrării glomerulare cu ajutorul ecuațiilor de predicție bazate pe creatinina serică:

- formula Cockroft-Gault: Clcreat (mL/min/1,73m^2) = [(140 – vârsta (ani)) x greutatea (kg) / 72 x creatinina serică (mg/dL)] x 0,85 (pentru sexul feminin);
- ecuația MDRD (*Modified Diet in Renal Disease*) abreviată (cu 4 variabile) – disponibilă *online*: http://www.hdcn.com/calcf/gfr.htm

(2) excreției urinare de albumină prin raportul albumină/creatinină urinare din eşantion de urină emis matinal (sau, în absența posibilității de determinare a albuminei urinare, a excreției urinare de proteine prin raportul proteine/creatinină urinare din prima urină de dimineață).

De asemenea, la pacienții cu Boală cronică de rinichi trebuie evaluată, cel puțin anual, prezența factorilor de risc cardio-vascular (inclusiv LDL-colesterol, indice de masă corporală,

presiune arterială, status volemic, fumat, sedentarism, consum de alcool etc) sau a bolii cardiovasculare clinic manifeste. Trebuie aplicate măsurile de prevenţie şi tratament adecvate, conform ghidurilor de bună practică ale Societăţilor de Cardiologie, inclusiv modificarea stilului de viaţă, controlul strict al presiunii arteriale, al metabolismului glucidic (în caz de asociere a diabetului zaharat) şi tratamentul cu statine pentru corectarea dislipidemiei. Administrarea aspirinei, clopidrogelului, beta-blocantelor şi revascularizarea coronariană pentru profilaxia secundară trebuie avute în vedere în concordanţă cu indicaţiile şi contraindicaţiile specifice.

Bibliografie

1. A House şi col. *Nephrol Dial Transpl*, 2010 (*in press* - DOI 10.1093/ndt/gfq136)
2. M Metra şi col. *Eur J Heart Fail*, 10:188-195, 2008
3. L Mielniczuk şi col. *Clin J Am Soc Nephrol*, 4:1811-1817, 2009
4. MK Shamseddin, PS Parfrey. *Nat Rev Nephrol*, 5:641-649, 2009
5. A Alkhatib şi col. *South Med J*, 102(6):580-584, 2009
6. G Mircescu, C Căpuşă. *Medicina internă*, I(4):17-26, 2004
7. A Covic, G Mircescu, G Gluhovschi şi col. Ghiduri de practică medicală - Boala Cronică de Rinichi. Edit. Curtea Veche, Bucureşti, 2007
8. EF Elsayed şi col. *Arch Int Med*, 167:1130-1136, 2007
9. LM Ruilope. http://www.medscape.com/viewarticle/569560, 2008
10. MK Haroun şi col. *J Am Soc Nephrol*, 14:2934-2941, 2003
11. M Chonchol şi col. *Nephrol Dial Transplant*, 23:2593–2598, 2008
12. RN Foley şi col. *J Am Soc Nephrol*, 16(2):489-495, 2005
13. EL Schiffrin şi col. *Circulation*, 116:85-97, 2007
14. MJ Sarnak şi col. *Circulation*, 108:2154-2169, 2003
15. JW Groothoff şi col. *Perit Dial Int*, 25:S123-S126, 2005
16. JW Groothoff şi col. *Kidney Int*, 61:621-629, 2002
17. AM Desbien şi col. *Am J Kidney Dis*, 51:584-593, 2008
18. F Stam şi col. *J Am Soc Nephrol*, 17:537-545, 2006
19. M Essig şi col. *Nephrol Dial Transpl*, 23:239-248, 2009
20. The CAFE Investigators. *Circulation*, 113;1213-1225, 2006
21. MJ Sarnak, A Levey. *Am J Kidney Dis*, 35(4 suppl 1):S117-S131, 2000
22. MF O'Rourke. *Vasc Med*, 12:329-341, 2007
23. K van der Putten şi col. *J Am Coll Cardiol*, 53(15):1340, 2009 (letter)

Întrebări, răspunsuri, comentarii

Prof. Dr. Tiberiu Nanea Pacienţii hipertensivi, cu Boală cronică de rinichi, care primesc inhibitori ai enzimei de conversie pot avea creatinina normală sau crescută la iniţierea tratamentului iar valorile acesteia pot creşte sub tratament. La ce nivel al creatininei se întrerupe tratamentul în fiecare din aceste situaţii?

Conf. Dr. Mircea Penescu Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei pot duce la creşterea retenţiei azotate cu până la 20-30 %, fără ca această creştere să impună renunţare la tratament. Dacă valorile creatininei se stabilizează după 3-4 luni de tratament, se continuă administrarea inhibitorilor.

Prof. Dr. Gabriel Mircescu Indiferent de medicamentul folosit, tratamentul corect al hipertensiunii arteriale este urmat de corectarea disfuncției renale. Se începe cu doze mici şi se cresc dozele până se atinge doza terapeutică țintă, conform studiilor. Este mai important să controlezi TA decât mijloacele folosite pentru aceasta. Asocierea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei cu sartanii poate fi periculoasă în anumite situații. Orice bolnav cu *clearance*-ul creatininei sub 30mL/min/1,73m^2 trebuie consultat de nefrolog şi tratat de nefrolog şi cardiolog. Aş dori să pun şi eu o întrebare. Folosiți diuretice la bolnavii hipertensivi care au Boală cronică de rinichi? Care este rolul diureticelor în schema terapeutică a acestor bolnavi?

Conf. Dr. Mircea Penescu La pacienții cu Boală cronică de rinichi volumul circulant este de regulă crescut şi este foarte important controlul volemiei. Tratamentul diuretic este eficient la doze cel puțin duble față de cele uzuale. Se recomandă tratament zilnic cu diuretice de ansă şi nu intermitent, ca în alte afecțiuni. Se creşte doza pe măsura ce funcția renală scade. Pentru a obține efectul antihipertensiv, se asociază inhibitori ai enzimei de conversie sau, în prezența contraindicațiilor, blocanți de calciu cu diuretice.

Prof. Dr. Tiberiu Nanea Ne-am confruntat cu situații în care bolnavii care au primit ACEI, pornind de la o creatinină serică cu valori patologice de aproximativ 3mg/dL, au ajuns la dializă renala. Cum comentați această situație?

Prof. Dr. Gabriel Mircescu La creatinină serică de 3mg/dL, *clearance*-ul creatininei este de 20-30mL/min. Tratamentul se poate începe cu ACEI, în cele mai mici doze, determinând creatinina la 3-7 zile. Dacă ea creşte cu peste 20-30%, se renunță la tratament. Nu scăderea fitratului glomerulur este de temut, ci creşterea potasiului seric, care poate provoca decesul neaşteptat, uneori la domiciliu, după externare. Scăderea *clearance*-ului creatininei se rezolvă cu dializă, dar dacă K^+ creşte peste 5mEq/L, se renunță la tratamentul ambulatoriu cu ACEI. ACEI protejează rinichiul, mulți bolnavi beneficiază de această clasă de medicamente, dar dacă nu se hidratează, prezintă diareee, stare febrilă sau suferă intervenție chirurgicală, angiografie, administrare de substanțe de contrast, ei fac insuficiență renală acută suprapusă pe suferința renală cronică. Rinichiul este expus la o injurie mai severă decât dacă bolnavii nu erau tratați anterior cu ACEI. În aceste situații se opreşte temporar tratamentul, protejându-se rinichiul de deshidratare. Cazurile menționate de Prof. Nanea în care s-a ajuns la dializă erau probabil de genul acesta. Se poate încerca tratament cu ACEI şi la valori ale *clearance*-ului creatininei sub 20mL/min, dar numai în anumite situații.

Prof. Dr. Tiberiu Nanea Există uneori discrepanțe între răspunsul favorabil la tratament al HTA şi funcția renală. Funcția renală se degradează. Cum puteți comenta această situație?

Conf. Dr. Mircea Penescu Controlul corect al HTA nefrogene este o condiție sine qua non a rezolvării bolii. Ne trezim în situația în care parametrii funcției renale nu se ameliorează, deşi TA se corectează, aparent tratamentul face rău la nivel renal. Pe termen lung însă, protecția renală apare şi rinichiul este apărat.

Prof. Dr. Gabriel Mircescu Orice bolnav care are creatinina mare sau proteinurie peste 1g, trebuie trimis la nefrolog, ar putea să fie o boală primitivă de rinichi responsabilă atât de hipertensiune, cât şi de insuficiența renală.

Dr. Gabriela Gheorghe Recomandați ACEI cu eliminare dual?

Prof. Dr. Gabriel Mircescu Ideal aşa ar fi.

Prof. Dr. Tiberiu Nanea Dl. Dr. Lucian Zarma ar putea comenta problema dilatării de arteră renală, ca soluție la tratamentul hipertensiunii secundare, din perspectiva intervenționistului ?

Dr. Lucian Zarma Din păcate, lipsa unui consens asupra pacienților care pot beneficia de dilatarea de arteră renală a dus la discreditarea metodei. Majoritatea intervențiilor pe artera renală se fac în sala de coronarografie, când intervenționistul constată că pacientul are valori

mari ale TA, nu are leziuni coronariene semnificative şi decide să efectueze arteriografie renală. Dacă găseşte o stenoză de arteră renală, o dilată, dar această intervenţie nu este urmată, adeseori, de normalizarea TA. Nu există dovezi că orice stenoză de arteră renală merită dilatată. Eroarea se bazează pe necunoaşterea fiziologiei şi a fiziopatologiei renale. Studiul ASTRAL şi altele nu au avut criterii de includere riguroase şi, de aceea, rezultatele nu au fost pe măsura aşteptărilor. Rinichiul nu doare, determinarea reninei în venele renale este dificilă. Studii de ecografie intravasculară nu se corelează cu rezultatele dilatărilor de artere renale. Sistemul de asigurări din SUA nu mai decontează cheltuielile legate de dilatările de artere renale, întrucât nu şi-au dovedit eficienţa. Este în derulare un studiu în care selecţia bolnavilor pentru dilatările arterelor renale este riguroasă şi ale căror rezultate pot fi promiţătoare.

Prof. Dr. Gabriel Mircescu Medicina este una, dacă este bine făcută, nu contează specialitatea. Gândirea medicală şi nu cea economică, trebuie să domine. În prezentarea mea, datele erau ale Medicare, dar analiza era făcută de englezi pentru a evita amestecul firmelor. Nu am insistat asupra detaliilor de eşantionaj, studiile citate nu au avut, într-adevăr, criterii de selecţie riguroase. Rămân indicaţiile clasice de dilatare de arteră renală: stenoza bilaterală, stenoza unilaterală cu edem pulmonar acut, stenoza uni- sau bilaterală severă. *A propos*, şi rinichiul doare. A fost descris angorul renal.

Conf. Dr. Adriana Ilieşiu Care este opinia referitoare la tratamentul cu statine, fiind cunoscut faptul că nu a scăzut mortalitatea în boala cronică renală? A doua întrebare este până la ce doză se poate creşte doza de diuretice de ansă la bolnavul cu boală cronică renală?

Dr. Ligia Petrescu Când filtrarea glomerulară scade sub 10mL/min, dozele de furosemid ajung la 1g/zi şi se pot asocia cu diuretice tiazidice, care le potenţează acţiunea. De regulă, asociem 120mg furosemid şi 50mg nefrix.

Prof. Dr. Gabriel Mircescu Statinele nu şi-au dovedit eficienţa la bolnavii cu Boală cronică de rinichi. Dar asta pentru că studiile cu statine la bolnavi cu factori de risc multipli, diabetici şi renali, nu au avut putere statistică suficientă şi nu au fost concludente. În practică, pacientul cu indicaţii de tratament cu statine care asociază Boală cronică de rinichi nu mai primeşte statine deşi nu au efecte adverse. Insuficienţa renală cronică nu reprezintă o contraindicaţie pentru tratamentul cu statine şi bolnavii nu trebuie privaţi de acest tratament, dacă au indicaţii.

Prof. Dr. Tiberiu Nanea Ne-aţi expus date foarte interesante despre factorii de risc neconvenţionali la bolnavii hipertensivi şi cu Boală cronică de rinichi. Cum definiţi hiperparatiroidismul terţiar?

Prof. Dr. Gabriel Mircescu Hiperparatiroidismul terţiar este o noţiune nefrologică. Pe măsură ce progresează insuficienţa renală, masa glandelor paratiroide creşte dar secreţia răspunde încă la stimulii normali de reglare. Hiperparatiroidismul terţiar apare atunci când secreţia de PTH devine autonomă, nu mai este reglată de stimulii normali. Paratiroidele sunt adenomatoase, iar PTH este mult crescut. Soluţia este operaţia.

Prof. Dr. Gabriel Mircescu Pun la îndoială ce bază clinică şi ce importanţă practică au noţiunile de sindrom cardio-renal sau reno-cardiac şi clasificarea acestora? Îi ajută pe rezidenţi să înţeleagă conexiunile cord-rinichi? În insuficienţa cardiacă debitul cardiac este scăzut, deci este logic ca rinichiul, care primeşte 20% din debitul cardiac, să sufere. Invers, când singurul loc în care se elimină apa controlat este rinichiul, Boala cronică de rinichi duce la retenţie hidro-salină şi suferinţa cordului. Trebuie să gândeşti în termen de disfuncţie a ambelor organe.

Dr. Simona Stancu Majoritatea pacienţilor cu Boală cronică de rinichi vin cu fenomene de insuficienţă cardiacă, fiind hiperhidrataţi. Se pune problema definiţiei insuficienţei cardiace la bolnavii renali. Este neclar care patologie, cardiacă sau renală, a fost la început. Dacă în urma compensării cardiace se reduce creatinina, inima este mai bolnavă decât rinichiul. Dacă o dată cu compensarea cardiacă nu scade creatinina, nu mai ai ce îmbunătăţi renal.

Prof. Dr. Gabriel Mircesacu Cele spuse de dna doctor sunt o pledoarie pentru buna practică medicală.
Prof. Dr. Tiberiu Nanea Clasificarea sindroamelor cardio-renale face parte dintr-un consens, care trebuie respectat. Cele mai interesante sunt sindromul cardio-renal tip 2 şi tip 4. Cum comentaţi diagnosticul pozitiv şi diferenţial al acestor doua sindroame?
Dr. Cristina Căpuşă Probabil că nu mai este important, pentru că intervenţiile terapeutice sunt asemănătoare. Important este să fie tratat atât cordul, cât şi rinichiul.

Colectivul de redacţie
Redactor Şef: Ioan Tiberiu Nanea
Redactori: Radu Ciudin
Gabriela Silvia Gheorghe
Adrian Mereuţă
Tehnoredactor: Andrei Cristian Dan Gheorghe
ISSN: 2066-6659
Editura ETNA, str Anton Pann, nr 18 A, sector 3, Bucuresti,
Tipărit la PRINT DESIGN Strada Aromei, nr 26-28, sector 2, Bucuresti; www.printdesign.ro

Interpretarea ecocardiogramelor din numărul precedent

Pacient 46 ani , asimptomatic

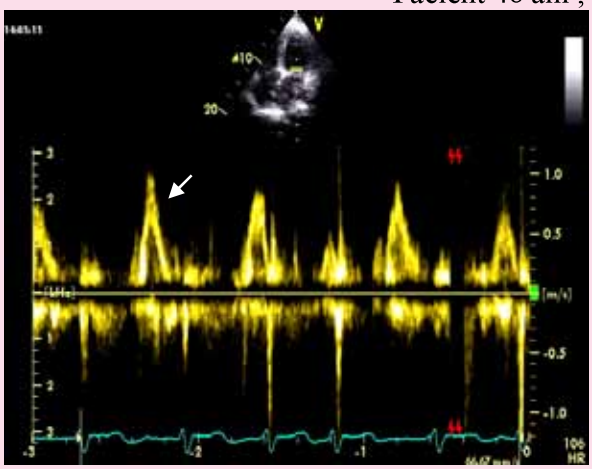


Fig. 1. Ecocardiografie Doppler spectral, cu eşantionul de volum plasat la nivelul valvelor mitrale

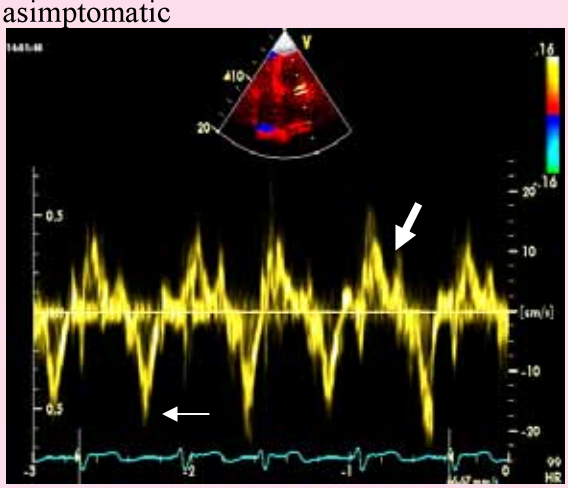


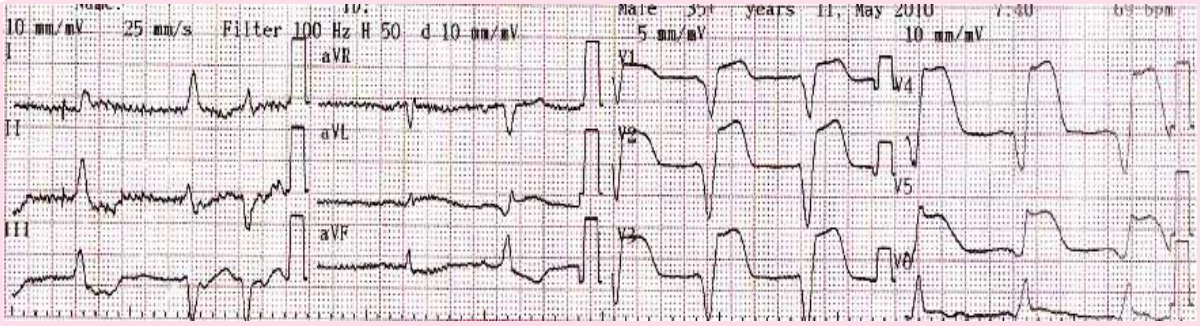
Fig 2. Ecocardiografie Doppler tisular la nivelul inelului mitral lateral

Traseul ECG executat concomitent cu ecocardiogramele identifică fibrilaţie atrială.
Fig. nr 1. Fluxul transvalvular mitral (săgeată) surprinde flux unic diastolic, (absenţa contracţiei atriale) si prezenta numai a undei E, de amplitudine variabilă, conform variabilităţii duratei diastolei impusă de ritmul fibrilaţiei atriale. Amplitudinea medie a undei E = 95cm/s
Fig. nr 2. Se observă unda unică diastolică de relaxare a fibrelor longitudinale Ea, (săgeată) de amplitudine variabilă, în medie viteza este 19 cm/s. Săgeata groasă identifică viteza sistolică a fibrelor longitudinale S, care are o valoare normală, în medie 12 cm/s. Viteza sistolică normală a fibrelor longitudinale se corelează cu o fracţie de ejecţie normală. Raportul vitezelor E/Ea = 95/19 =5, sugerează ca presiunea telediastolică a VS este normală.
NB. Determinarea vitezelor undelor distolice de scurtare longitudinală prin Doppler-ul tisular permite aprecierea funcţiei diastolice a ventriculului stâng chiar în fibrilaţia atrială.

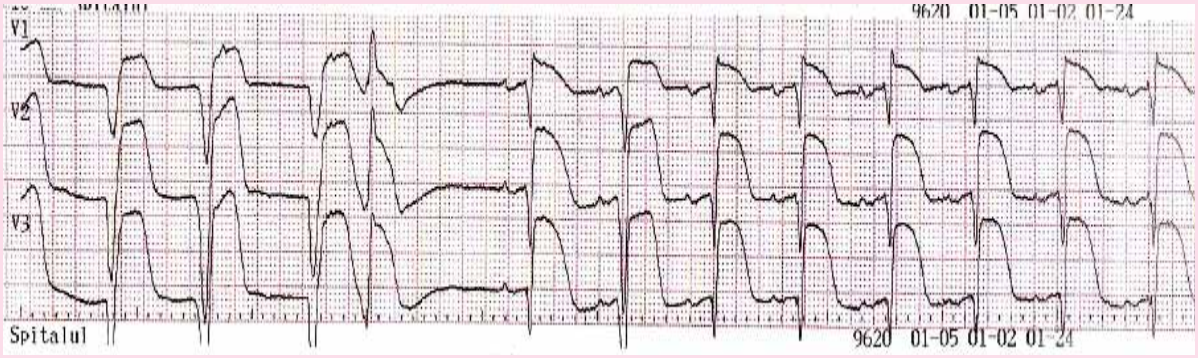
Comentariu: Prof Dr Ioan Tiberiu Nanea

gsk GlaxoSmithKline

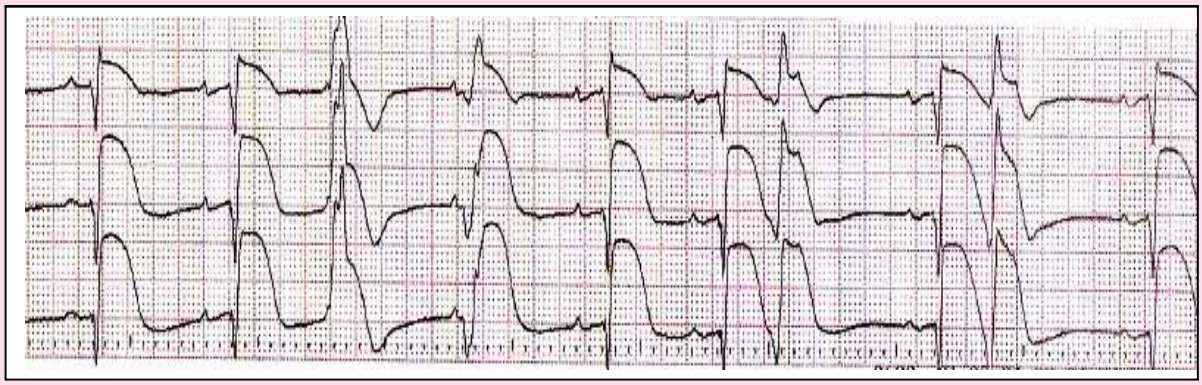
ECG-blitz



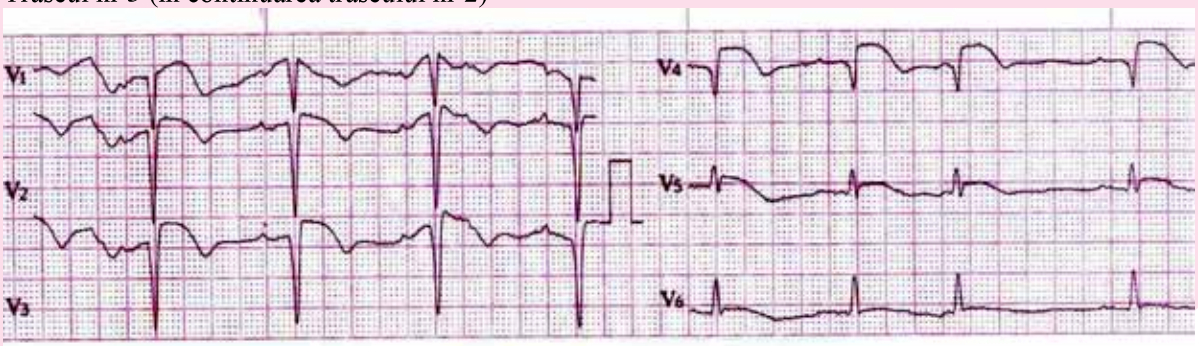
Traseul nr 1.



Traseul nr 2,



Traseul nr 3 (in continuarea traseului nr 2)



Traseul nr 4. La 90 min după tromboliză

Bărbat, 70 ani, internat pentru durere retrosternală cu debut de o oră, supus terapiei fibrinolitice

Colecția Prof Dr Ioan Tiberiu Nanea

Răspunsurile se primesc până la data de 28 iunie 2010 pe adresa de e-mail filialabucsrc@yahoo.com.

Vor fi premiați cei care vor trimite cele mai multe răspunsuri corecte (minimum 6).

GlaxoSmithKline