

# La ecografía carotídea es útil para predecir enfermedad coronaria y mortalidad en pacientes en hemodiálisis

J.E. Sánchez-Álvarez<sup>1</sup>, P. Delgado-Mallén<sup>2</sup>, A. González-Rinne<sup>2</sup>, D. Hernández-Marrero<sup>3</sup>, V. Lorenzo-Sellares<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo, Asturias

<sup>2</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Canarias. La Laguna, Santa Cruz de Tenerife

<sup>3</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Carlos Haya. Málaga, Málaga

Nefrología 2010;30(4):427-34

doi:10.3265/Nefrologia.pre2010.Mar.10277

## RESUMEN

**Introducción:** La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en los pacientes urémicos en hemodiálisis (HD). La ecografía carotídea es una herramienta sencilla y no invasiva para conocer el estado aterosclerótico de los pacientes. **Objetivo:** Conocer las asociaciones clínicas del grosor íntima-media carotídeo (GIM) y de la placa carotídea y su valor predictivo sobre el riesgo de enfermedad coronaria y la mortalidad. **Metodología:** Estudio prospectivo en el que se incluyeron 60 pacientes estables en HD (68 ± 13 años, 48% hombres, 50% diabéticos, tiempo en HD de 32 ± 11 meses) y 274 controles, semejantes en edad y sexo. El período de seguimiento fue de 66 ± 13 meses. **Determinaciones:** Datos demográficos y clínicos, analítica general y niveles séricos de homocisteína y folato. Se midió el GIM mediante ecocardiografía 2D. **Resultados:** El GIM fue mayor en los pacientes en HD que en el grupo control (0,947 ± 0,308 frente a 0,619 ± 0,176 mm; p < 0,001). El GIM se correlacionó con la edad (r = 0,268; p = 0,038), con la condición de diabético (r = 0,650; p < 0,001) y la de hipertenso (r = 0,333; p = 0,012), pero no con colesterol total, HDL, LDL, triglicéridos, homocisteína o folato. Los pacientes con enfermedad coronaria, enfermedad vascular periférica o ictus tenían un GIM mayor que los que no presentaban dichas afecciones (1,156 ± 0,371 frente a 0,875 ± 0,285 mm; p < 0,001; 1,205 ± 0,374 frente a 0,911 ± 0,231 mm; p = 0,007; 1,195 ± 0,264 frente a 0,844 ± 0,251; p < 0,001, respectivamente). Se encontraron datos similares respecto a la presencia de placas en la pared carotídea. Du-

rante el período de seguimiento fallecieron 36 pacientes, 24 de los cuales (67%) por causa cardiovascular, cuyo GIM fue mayor (1,020 ± 0,264 frente a 0,858 ± 0,334 mm; p = 0,044). La supervivencia a la finalización del período de estudio fue significativamente mejor en el cuartil inferior de GIM (72%) que en el superior (20%). La presencia de placas carotídeas fue predictor independiente de mortalidad cardiovascular. **Conclusiones:** El GIM y la presencia de placas carotídeas se relacionan con algunos de los factores clásicos de riesgo cardiovascular como la edad, la diabetes o la hipertensión en pacientes urémicos. Su medición es útil para predecir la enfermedad coronaria y la mortalidad a largo plazo en los paciente urémicos.

**Palabras clave:** Hemodiálisis, Enfermedad cardiovascular, Mortalidad, Grosor íntima-media carotídeo, Placas carotídeas.

*Prognostic value of carotid intima media thickness and wall plaques in hemodialysis patients*

## ABSTRACT

**Introduction:** Cardiovascular disease and other complications of atherosclerosis are the most common cause of death in patients with chronic renal failure in maintenance hemodialysis (MHD). Carotid ultrasonography is a simple no invasive tool to investigate the vascular system, by means of intima media thickness (IMT) measurement and carotid wall calcifications. **Objective:** To determine IMT and the presence of plaques, and their possible clinical relationships; finally we tried to investigate whether they would predict cardiovascular morbidity and mortality in patients in MHD. **Methods:** We studied 60 MHD patients

**Correspondencia:** José Emilio Sánchez-Álvarez  
Servicio de Nefrología.  
Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. Asturias.  
jesastur@hotmail.com

(age  $68 \pm 13$  years, 48% male, 50% diabetics, time on MHD  $32 \pm 11$  months) and a control group of 274 people matched for age and sex. Follow-up period was  $66 \pm 13$  months. **Measurements:** Demographic and clinical data, serum levels of homocysteine (tHcy), folic acid (FA) and B<sup>6</sup> and B<sub>12</sub> vitamins. IMT was measured by high-resolution B-mode ultrasonography. **Results:** IMT was higher in MHD patients than in those in the control group ( $0.947 \pm 0.308$  vs  $0.619 \pm 0.176$  mm;  $P < 0.001$ ). IMT was related with age ( $r = 0.268$ ;  $P = 0.038$ ), diabetic ( $r = 0.650$ ;  $P < 0.001$ ) and hypertensive condition ( $r = 0.333$ ;  $P = 0.012$ ), but not with lipids, tHcy or FA. Similar findings were found with the presence or not of carotid plaques but serum LDL-cholesterol levels were also related ( $r = -0.280$ ;  $P = 0.031$ ). Patients who suffered from coronary artery disease, peripheral artery disease or stroke had higher IMT than those without those events ( $1.156 \pm 0.371$  vs  $0.875 \pm 0.285$  mm;  $P < 0.001$ ;  $1.205 \pm 0.374$  vs  $0.911 \pm 0.231$  mm;  $P = 0.007$ ;  $1.195 \pm 0.264$  vs  $0.844 \pm 0.251$ ;  $P < 0.001$  respectively). Something similar occurred with the presence of plaques. During the follow-up period 36 patients (60%) died, 67% of them due to cardiovascular causes. IMT was higher in patients who expired than those who survived ( $1.020 \pm 0.264$  vs  $0.858 \pm 0.334$  mm;  $P = 0.044$ ). The survival rate during the observation was significantly lower in the final IMT fourth (20%) than in the first (72%) ( $P = 0.014$ ). The presence of carotid plaques was an independent predictor of cardiovascular mortality. **Conclusions:** These findings suggest that measurement of carotid IMT and the presence of wall plaques are useful tools to predict cardiovascular events and mortality in patients in MHD.

**Key words:** Hemodialysis, Cardiovascular disease, Mortality, Intima-media thickness, Carotid plaques.

## INTRODUCCIÓN

El riesgo de muerte de causa cardiovascular está significativamente aumentado en los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) avanzada en hemodiálisis (HD). Cuando se comparan con los sujetos de la población general, los pacientes en diálisis tienen un riesgo relativo de fallecer de enfermedad cardiovascular hasta 10 veces por encima de aquéllos<sup>1</sup>. Y es que enfermedad cardiovascular (ECV) y la ERC comparten importantes factores de riesgo para su desarrollo<sup>2</sup>. Además, la ERC es, en sí misma, un factor de riesgo independiente para el desarrollo de ECV<sup>3</sup>. Los pacientes en HD tienen importantes cambios en la estructura de la pared arterial, como lo demuestra el aumento del grosor íntima-media (GIM) en las arterias carótida y femoral<sup>4</sup>. Estudios epidemiológicos han demostrado que el incremento del GIM aumenta el riesgo de padecer infarto agudo de miocardio o accidente cerebrovascular isquémico en la población general<sup>5</sup>. Además, estos cambios estructurales de la pared arterial son predictores de mortalidad cardiovascular tanto en la población no uré-

mica<sup>6</sup> como en los pacientes en HD<sup>7</sup>. Otros estudios proponen que la medición del diámetro de la placa carotídea es mejor que el GIM para predecir eventos cardiovasculares<sup>8</sup>.

Algunos autores demuestran que el incremento del GIM se aprecia ya en la etapa prediálisis<sup>9</sup> y que es el propio estado urémico pero no los clásicos factores de riesgo cardiovascular el predictor independiente del GIM<sup>10</sup>.

El objetivo principal de este trabajo es conocer la importancia clínica de la medición del GIM y el estudio de la presencia y características de la placa carotídea en el desarrollo de la ECV y de mortalidad por dicha causa. Además, intentamos estudiar las posibles correlaciones entre el GIM y la presencia de placas con otros factores de riesgo cardiovascular.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Pacientes

La población estudiada fue seleccionada para otro estudio que hemos publicado previamente<sup>11</sup>. Para este trabajo fueron evaluados todos los pacientes en programa de HD en un único centro. La pauta de diálisis era de 12-13,5 horas semanales, en modalidad trisemanal, con un porcentaje de reducción de urea prescrito 65%, empleando un dializador de polisulfona F8 (Fresenius, Bad Homburg, Alemania).

Se consideraron criterios de inclusión ser pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años, clínicamente estables, definido como ausencia de complicaciones que hayan requerido ingreso en los últimos 3 meses, a excepción de las relacionadas con disfunción del acceso vascular y llevar más de 6 meses en programa de HD.

Como criterio de exclusión se consideró únicamente un mal cumplimiento del tratamiento y de las indicaciones médicas.

A todos los pacientes se les realizó una historia clínica detallada y exploración física después de dar su consentimiento por escrito para participar en el estudio.

### Grupo control

Se seleccionó a un grupo de 276 voluntarios sanos (equiparables en edad y sexo al grupo de estudio), a fin de conocer los valores de referencia del GIM, homocisteína, ácido fólico y vitamina B<sub>12</sub> y presencia de placas.

### Determinaciones bioquímicas

Las muestras sanguíneas fueron extraídas al inicio de la sesión de HD de la mitad de la semana de la punción arterial de

la fístula o de la línea arterial en caso de utilizarse un catéter como acceso vascular. La analítica general se realizó por autoanalizador, empleando técnicas sistemáticas. La PTHi se determinó usando el método inmunoradiométrico, considerando valores normales entre 10 y 65 pg/ml. Los niveles de folato y vitamina B<sub>12</sub> se determinaron simultáneamente por método radiométrico (SPNB, Dualcount Folic Acid/Vitamin B<sub>12</sub> in-vitro Diagnostic Test Kit, Diagnostic Products Corporation, Los Ángeles, California, EE.UU.); los valores normales de referencia del ensayo para el folato estaban comprendidos entre 3,0 y 17,0 nmol/l y para la vitamina B<sub>12</sub> de 200-950 pmol/l. La vitamina B<sub>6</sub> se determinó por método radioenzimático (valores de referencia 20-160 nmol/l).

Los niveles de homocisteína total (la suma de la forma libre y la unida a proteínas) se determinaron utilizando un inmunanálisis de polarización fluorescente (IMX, Abbot Diagnostics, Abbot Park, IL, EE.UU.).

### Genotipo de la metilentetrahidrofolatorreductasa (MTHFR)

El ADN del paciente se sometió a dos amplificaciones alelo-específicas mediante reacción en cadena de polimerasa (PCR), utilizando un oligonucleótido común y otro específico, bien para el alelo Ala223 o bien para el alelo Val223. El diseño de los *primers* se hizo a partir de la secuencia depositada en GenBank (U09806).

### Evaluación de la pared carotídea

Se estudió la arteria carótida común, tanto derecha como izquierda, mediante un transductor lineal de 7,5 MHz empleando un ecógrafo de alta resolución en modo B (Aloka, Tokio, Japón). Este aparato es capaz de apreciar cambios en el grosor de la pared arterial de 0,1 mm. Para hacer las mediciones se empleó el método descrito por Bots<sup>12</sup>. Los sujetos se colocaron en posición supina y con la cabeza girada en sentido contralateral a la carótida que se está examinando en ese momento. Todas las determinaciones fueron realizadas por el mismo investigador. El GIM se definió como la distancia entre la línea ecorrefringente más interna del vaso (que corresponde a la interfase luz arterial-íntima) y la siguiente línea ecogénica, por fuera de la anterior (que corresponde a la interfase media-adventicia). Todas las mediciones se realizaron entre 0,5 y 1 cm del bulbo carotídeo, en la pared proximal de la arteria. Para asegurar la reproducibilidad de las mediciones, se realizaron tres determinaciones en cada arteria y se calculó la media. Las mediciones se realizaron siempre en segmentos arteriales libres de placas. El coeficiente de variación intraobservador fue del 5% (diferencia media 0,01 mm). El coeficiente de variación interobservador fue del 8,3% al comparar las mediciones llevadas a cabo en sujetos sanos (grupo control). Se definió placa carotídea

como la existencia de un aumento del GIM de, al menos, un 50% en relación con la pared vascular contigua<sup>13</sup>.

### Período de seguimiento

Los pacientes fueron seguidos durante un tiempo medio de 66 ± 13 meses después de las determinaciones basales, tanto analíticas como ecográficas. No se perdieron los datos de ningún paciente. Se tuvieron en cuenta todas las causas de mortalidad. Se incluyeron como muerte de origen cardiovascular las derivadas de infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva y accidente cerebrovascular isquémico.

### Análisis estadístico

Las variables continuas se expresaron como media y desviación típica y las categóricas como porcentaje. Los valores basales se compararon mediante la prueba de la t y la de la Chi cuadrado, según procediese. Previamente se había empleado el test de Kolmogorov-Smirnov para comprobar si seguían una distribución normal.

Para las correlaciones univariadas se empleó la r de Pearson. Para el estudio de supervivencia, usamos la prueba de Kaplan-Meier, utilizando para la comparación de curvas el test de rangos logarítmicos. El riesgo relativo de los diferentes parámetros estudiado se estimó usando el modelo proporcional de Cox. El riesgo relativo y su intervalo de confianza (95%) se calculó usando los coeficientes de regresión estimados y su error estándar en los análisis de regresión de Cox. Se utilizó el paquete estadístico SPSS 13.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, EE.UU.) para el análisis de los resultados.

### RESULTADOS

Finalmente se incluyeron en el estudio 60 pacientes. Las características de la población estudiada y del grupo control se recogen en la tabla 1.

El GIM fue mayor en la población en diálisis que en el grupo control (0,947 ± 0,308 frente a 0,619 ± 0,176 mm; p < 0,001). Considerando que el aumento del GIM por encima de 0,9 mm es un marcador de aterosclerosis generalizada<sup>14</sup> podemos afirmar que el 43,3% de nuestros pacientes padecen dicha afección, mientras que sólo el 3,2% de los controles la presentan (p < 0,001).

En nuestra población objeto de estudio, el GIM se correlacionó con la edad (r = 0,268; p = 0,038), con la condición de diabético (r = 0,650; p < 0,001) y la de hipertenso (r = 0,333; p = 0,012), pero no con otros factores de riesgo cardiovascular, como son el colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicéridos, tabaquismo, homocisteína o folato, salvo con la

**Tabla 1.** Características de la población estudiada y del grupo control

	Pacientes	Controles	p
N	60	276	
Edad (años)	68 ± 13	66 ± 12	
Hombres (%)	48	50	
Diabéticos (%)	50		
HTA (%)	87		
Hcys (μmol/l)	32,4 ± 8,9	12,9 ± 7,2	<0,001
AcF (nmol/l)	7,74 ± 7,3	5,2 ± 4,12	<0,001
B <sub>12</sub> (pmol/l)	546,6 ± 222	436,2 ± 189	<0,001
Colesterol (mg/dl)	184,4 ± 35,2		
cHDL (mg/dl)	35,7 ± 8,4		
cLDL (mg/dl)	108,1 ± 25,8		
Triglicéridos (mg/dl)	187,0 ± 35,2		
PTHi (pg/ml)	229,8 ± 304,8		

PTHi, aunque de forma inversa ( $r = -0,400$ ;  $p = 0,002$ ). Tampoco se asoció con la albúmina ni con el tiempo en HD. En el análisis multivariado, encontramos que sólo la edad ( $b = 0,226$ ;  $p = 0,030$ ) y la condición de diabético ( $b = 0,553$ ;  $p < 0,001$ ) permanecieron en la ecuación.

Hallazgos similares al GIM fueron encontrados en la valoración de la presencia o no de placa carotídea. Se detectaron placas carotídeas en un 68% de los pacientes y en un 1,8% de los controles ( $p < 0,001$ ). Este hallazgo se asoció también con la edad ( $r = 0,247$ ;  $p = 0,042$ ), con la condición de diabético ( $r = 0,642$ ;  $p < 0,001$ ) y con la de hipertenso ( $r = 0,365$ ;  $p = 0,004$ ), con los niveles de colesterol LDL ( $r = -0,280$ ;  $p = 0,031$ ) y de forma inversa con la PTH ( $r = -0,405$ ;  $p = 0,001$ ). En el análisis multivariado, también sólo la edad ( $b = 0,245$ ;  $p = 0,027$ ) y la condición de diabético permanecieron en la ecuación ( $b = 0,512$ ;  $p < 0,001$ ).

Los pacientes con el genotipo desfavorable de la MTHFR no tenían un mayor GIM ni presentaban placas más frecuentemente que aquellos con el genotipo favorable, aunque dado el reducido tamaño de la muestra (sólo 7 pacientes eran portadores del genotipo desfavorable) no podemos extraer conclusiones fehacientes.

### Grosor íntima-media y eventos cardiovasculares

Se encontró un mayor GIM en aquellos pacientes que habían presentado previamente algún evento cardiovascular comparado con aquellos que no lo padecieron. Así, el GIM fue mayor en aquellos pacientes con cardiopatía isquémica crónica ( $1,15 \pm 0,28$  frente a  $0,87 \pm 0,28$ ;  $p < 0,001$ ), accidente cerebrovascular isquémico ( $1,20 \pm 0,37$  frente a  $0,91 \pm 0,27$ ;  $p = 0,007$ ) o enfermedad vascular periférica ( $1,20 \pm 0,27$  frente

**Tabla 2.** Características de los pacientes supervivientes y fallecidos (por cualquier causa)

	Supervivientes	Fallecidos	p
N	24	36	
Edad (años)	61 ± 14	72 ± 10	0,001
Hombres (%)	48	50	NS
Diabéticos (%)	42	55	NS
HTA (%)	86	87	NS
Hcys (μmol/l)	32,2 ± 8,7	32,5 ± 9,2	NS
AcF (nmol/l)	7,74 ± 7,3	8,5 ± 9,0	NS
B <sub>12</sub> (pmol/l)	515 ± 169	568 ± 251	NS
B <sub>6</sub> (nmol/l)	25,9 ± 22,4	37,7 ± 61	NS
Colesterol (mg/dl)	178 ± 35	188 ± 35	NS
cHDL (mg/dl)	34 ± 8	37 ± 8	NS
cLDL (mg/dl)	103 ± 25	111 ± 26	NS
TG (mg/dl)	178 ± 68	193 ± 82	NS
Albúmina (g/dl)	4,6 ± 0,19	3,92 ± 0,28	0,028
TPI	255 ± 260	213 ± 333	NS
Tiempo en HD (meses)	58 ± 36	65 ± 35	NS
GIM (mm)	0,86 ± 0,34	1,02 ± 0,27	0,044
Placa carotídea (%)	42	69	0,031

**Tabla 3.** Análisis univariado y multivariado de mortalidad cardiovascular y por cualquier causa

		RR	IC 95 %	p
<b>Análisis univariado</b>				
Mortalidad por cualquier causa				
- Edad	1 año	1,044	1,008-1,081	0,016
- Albúmina	1 g/dl	0,265	0,087-0,808	0,020
- Colesterol total	1 mg/dl	1,016	1,005-1,027	0,003
Mortalidad cardiovascular				
- Edad	1 año	1,042	1,011-1,087	0,039
- Placa	Sí	3,331	1,142-9,718	0,028
- Albúmina	1 g/dl	0,244	0,060-0,988	0,044
- Colesterol total	1 mg/dl	1,016	1,003-1,029	0,018
<b>Análisis multivariado</b>				
Mortalidad por cualquier causa				
- Edad	1 año	1,034	1,005-1,069	0,028
- Albúmina	1 g/dl	0,221	0,096-0,794	0,022
Mortalidad cardiovascular				
- Edad	1 año	1,024	1,004-1,067	0,041
- Placa	Sí	2,915	1,222-8,323	0,032
- Albúmina	1 g/dl	0,234	0,084-0,990	0,046

a  $0,84 \pm 0,25$ ;  $p = 0,001$ ). La presencia de placas carotídeas también fue mayor en estas poblaciones (83 frente al 48%;  $p = 0,010$ ; 79 frente al 50%;  $p = 0,025$ , y 89 frente al 53%;  $p = 0,045$ , respectivamente). No hubo diferencias entre los pacientes con o sin episodios de insuficiencia cardíaca en relación con el GIM o con la existencia de placas carotídeas.

### Estudio de la supervivencia

Durante el período de seguimiento, fallecieron 36 pacientes (60% de total); en 24 de ellos, la muerte sobrevino por un evento cardiovascular. En la tabla 2 se exponen las características de las dos poblaciones, supervivientes y fallecidos (por cualquier causa).

El grupo de pacientes fallecidos eran de edad más avanzada ( $p = 0,001$ ) y tenían menor albúmina ( $p = 0,028$ ), no encontrando diferencias entre la condición de diabético o hipertenso u otros factores de riesgo cardiovascular (homocisteína, folato o lípidos). El GIM era mayor en los pacientes fallecidos que en los vivos ( $1,02 \pm 0,27$  frente a  $0,86 \pm 0,34$ ;  $p = 0,044$ ), y esta circunstancia ocurría tanto en diabéticos como en no diabéticos. También el porcentaje de pacientes que tenían placas carotídeas era superior entre los fallecidos.

Si comparamos a aquellos paciente fallecidos por un evento cardiovascular con aquellos en los que el fallecimiento sobrevino por otra causa apreciamos que los primeros tienen más frecuentemente diabetes mellitus (76 frente al 10%;  $p < 0,001$ ), hipertensión arterial (96 frente al 63%;  $p =$

$0,023$ ), un mayor GIM ( $1,09 \pm 0,27$  frente a  $0,85 \pm 0,18$ ;  $p = 0,011$ ) y con más frecuencia tenían placas carotídeas (80 frente al 45%;  $p = 0,045$ ).

Al dividir a los pacientes en cuartiles en función de su GIM, si analizamos la supervivencia vemos cómo ésta es significativamente menor en el cuarto cuartil (20%, GIM  $> 1,20$  mm) comparado con el primero (80%, GIM  $< 0,67$  mm;  $p = 0,014$ ). No obstante, si sólo tenemos en cuenta a aquellos pacientes fallecidos de causa cardiovascular la significación aumenta a  $p = 0,004$  (8 frente al 79%). Esta circunstancia ocurre tanto en pacientes diabéticos como en no diabéticos, analizando cada grupo por separado

Al analizar mediante una regresión de Cox univariada (tabla 3) comprobamos que la edad, la albúmina y el colesterol total estaban relacionados con la mortalidad por cualquier causa. Ciñéndonos exclusivamente a la mortalidad cardiovascular, a la edad, albúmina y colesterol se une también la presencia de placa carotídea. El GIM no tuvo relación con ninguno de los tipos de muerte.

En el análisis multivariado, la edad y la albúmina fueron predictores independientes de mortalidad por cualquier causa y dichos factores, junto con la presencia de placas carotídeas, lo fueron de mortalidad cardiovascular.

### DISCUSIÓN

El GIM carotídeo es mayor en los pacientes en HD que en la población general. Además, aquellos pacientes que presentan

eventos cardiovasculares tienen un GIM aún mayor. También es más frecuente la presencia de placas carotídeas. Ambos son mayores en los pacientes fallecidos por cualquier causa, resultando la presencia de placas un predictor independiente de mortalidad de causa cardiovascular.

El aumento del GIM es considerado como un marcador de cambios ateroscleróticos<sup>14</sup>, que refleja procesos de remodelado de la pared vascular. En la población general, el GIM se relaciona con otros factores de riesgo cardiovascular como la hipertensión arterial, diabetes, dislipemias o tabaquismo<sup>15</sup>. Además, el aumento del GIM puede predisponer al accidente cerebrovascular isquémico o al síndrome coronario<sup>5,16</sup>. Nuestra población urémica en HD tiene un GIM significativamente mayor que la población general y está significativamente elevado en los pacientes que fallecieron a lo largo del período de estudio. Llama la atención que el GIM de nuestros pacientes sea marcadamente superior al comunicado por otras series, lo cual podría estar en relación con que la mitad de los sujetos eran diabéticos, proporción muy superior a la referida en otros trabajos.

No encontramos correlación del GIM con otros factores de riesgo cardiovascular salvo la diabetes mellitus, la hipertensión arterial y la PTH. Datos similares fueron encontrados en cuanto a la presencia o ausencia de placas carotídeas.

El aumento progresivo del GIM puede desarrollarse ya desde etapas prediálisis. Así, Preston<sup>14</sup> sugiere que los cambios en la pared arterial comienzan ya en etapas más tempranas de la ERC y que se asocian con factores de riesgo cardiovascular tradicionales, como el LDL y el HDL, hipotetizando sobre el efecto beneficioso de las estatinas sobre el GIM. Pudiera ser este el motivo por el cual el GIM no se correlaciona con el tiempo en programa de HD en nuestros pacientes ni tampoco en otros estudios<sup>7</sup>. Nuestro trabajo confirma también que los niveles séricos de colesterol LDL pueden ser determinantes del GIM<sup>18</sup>, aunque no la encuentra con otros factores de riesgo cardiovascular como el tabaquismo.

Llama la atención la relación inversa entre el GIM y la PTH. De forma muy frecuente se ha asociado la progresión de la aterosclerosis con el hiperparatiroidismo. Rostand<sup>19</sup> expuso los distintos mecanismos por los cuales esto podría ocurrir: aumento del depósito lipídico en la pared vascular, proliferación de las células musculares lisas, calcificación, etc., tras analizar la bibliografía médica publicada al respecto. Algunos autores, sin embargo, no han encontrado una relación entre la progresión de la aterosclerosis valorada mediante ecografía carotídea y la PTH en pacientes con hiperparatiroidismo primario<sup>20</sup>. Por último, también se han publicado datos que encuentran que el hipoparatiroidismo favorece las calcificaciones vasculares en pacientes diabéticos que comienzan la HD<sup>21</sup>. En nuestro grupo de pacientes, encontramos que la PTH era menor en aquellos con mayor GIM y placas carotídeas. Además, al analizar a aquellos pa-

cientes diabéticos frente a los no diabéticos, comprobamos que la PTH es significativamente menor en aquellos frente a éstos (103,2 frente a 356,2 pg/ml;  $p = 0,001$ ), lo cual justifica los hallazgos encontrados. Y es que se ha demostrado que los pacientes diabéticos sufren más frecuentemente enfermedad ósea adinámica y ésta favorece los procesos de aterosclerosis y calcificación vascular.

Respecto a la presencia de placas carotídeas, menos se ha hablado sobre su prevalencia y relaciones. En general, como también ocurre con nuestros pacientes, se describe la presencia de placas en más del 60% de los pacientes urémicos estudiados<sup>22-25</sup>, salvo en el estudio de Savage<sup>26</sup> donde se describe que sólo el 12% de los pacientes las presentan (ya comentamos que se trata de un grupo de pacientes jóvenes y con poca prevalencia de diabetes). La asociación con otros factores de riesgo cardiovascular es frecuente. Nosotros, al igual que Malatino<sup>27</sup> no encontramos una relación con la albúmina, circunstancia sí descrita y de forma negativa por Savage<sup>26</sup>.

El GIM es mayor en los pacientes que sufrieron eventos cardiovasculares. También la presencia de placas es más frecuente en esta población. El aumento del GIM es predictor independiente de la aparición de eventos cardiovasculares como el accidente cerebrovascular (ACV) isquémico o los síndromes coronarios<sup>5,16</sup> en la población general. Encontramos que aquellos pacientes con un GIM mayor o con placas carotídeas sufrían con más frecuencia eventos cardiovasculares, accidentes isquémicos cerebrales o síndromes coronarios, lo cual habla a favor de que los cambios observados en la carótida pueden ser extrapolables a otras localizaciones en el árbol vascular. Brzozko<sup>28</sup> encontró hallazgos similares al analizar el GIM de 21 pacientes en HD, seguidos durante 40 meses.

En la población general, la presencia de placas carotídeas predice la aparición de eventos cardiovasculares<sup>29,30</sup>. Sin embargo, en la población en HD parece que las cosas no están tan claras. Hay autores que relacionan la aparición de eventos con la suma del grosor de todas las placas encontradas<sup>31</sup>, otros a la suma y localización de todas las placas de forma bilateral<sup>32</sup> y, finalmente, otros proponen diversos *scores* en función del número de placas o su posible calcificación<sup>25</sup>. Nosotros encontramos esa relación sólo analizando la presencia o no de placas. Maeda<sup>33</sup> realiza un análisis similar al nuestro y describe unos resultados semejantes.

Existe cierta controversia en cuanto a la posible relación entre supervivencia y la medición del GIM carotídeo o la determinación de la elasticidad arterial mediante la medición de la onda del pulso. Blancher<sup>34</sup> propuso que la rigidez de la pared carotídea era un buen predictor de mortalidad en los pacientes urémicos. Otros autores, sin embargo, valoran el GIM. Así, Benedetto<sup>35</sup>, en un análisis de 138 pacientes durante 30 meses, encontró la asociación entre GIM y la masa del ventrículo izquierdo, del mismo modo que describió que el GIM era un

predictor independiente de muerte de origen cardiovascular. Nishizawa<sup>36</sup> encontró una asociación entre el GIM y las muertes de origen cardiovascular, pero no con el resto al analizar la evolución de 438 pacientes durante 30 meses. Fue Kato<sup>7</sup> el primer autor que encontró que el GIM era un predictor de muerte tanto de origen cardiovascular como por cualquier causa. Savage<sup>26</sup> no encontró diferencias entre el GIM de 48 pacientes en HD y 24 sujetos sanos. Lo que sí encontró fue un mayor número de pacientes con placas, todas ellas calcificadas, respecto a los controles, los cuales no sólo tenían menos sino que además eran blandas. Nosotros sí que encontramos esas diferencias, que podrían tener relación con que en nuestro grupo control no diferenciamos a aquellos casos que tenían o no tenían clínica de enfermedad vascular. Savage también encontró que el GIM presentaba una relación inversa con la albúmina. En nuestro caso, sí detectamos que los pacientes hipoalbuminémicos fallecían con mayor frecuencia y que existía una correlación con el GIM que no alcanza la significación.

La posibilidad de que el GIM sea predictor de mortalidad ha sido analizada por varios autores. Algunos de ellos han demostrado que el aumento del GIM es un factor de riesgo cardiovascular y predictor de mortalidad. Kato<sup>7</sup> estudió a 219 pacientes en HD durante 54 meses y comprobó que el GIM y la condición de diabetes eran predictores independientes de mortalidad tanto por causa cardiovascular como por cualquier causa. Analizando los datos concluyó que por cada 0,1 mm de aumento del GIM la mortalidad cardiovascular se incrementaba un 41% y lo hacía un 31% cualquier tipo de mortalidad. Nishizawa<sup>36</sup>, tras analizar los datos de seguimiento de 438 pacientes en HD durante 30 meses, indica que el aumento del GIM suponía un incremento del riesgo de fallecer por causa cardiovascular, pero sin relación con la mortalidad por cualquier causa. Benedetto<sup>35</sup> encontró resultados similares, demostrando que el GIM es sólo predictor independiente de muerte de causa cardiovascular, aumentando el riesgo de padecerla un 24% por cada 0,1 mm de aumento del GIM. Por el contrario, Blancher<sup>34</sup>, estudiando a 138 pacientes (91 en HD y 47 en diálisis peritoneal) durante 30 meses, no encontró que el GIM fuera predictor independiente de muerte cardiovascular tras análisis ajustado, optando por la distensibilidad de la arteria carótida como mejor predictor. Finalmente, Iglesias del Sol<sup>37</sup> describe el seguimiento de 374 sujetos durante 4,2 años, no encontrando que el aumento del GIM tuviera un valor predictivo sobre el riesgo de padecer eventos cardiovasculares, aunque en este caso no se trataba de pacientes urémicos. Respecto a la presencia de placas carotídeas, Schwaiger<sup>25</sup> comprobó, al estudiar a 165 pacientes en HD durante 13 años, que la presencia de placas carotídeas era predictora de eventos cardiovasculares y de mortalidad por cualquier causa. En nuestro caso, en el análisis multivariado fueron predictores de mortalidad por cualquier causa la edad y la albúmina de forma negativa, pero al analizar sólo las muertes de causa cardiovascular, la presencia de placas carotídeas también fue un predictor independiente de mortalidad. Así, la presencia de placas carotídeas triplica el riesgo de fa-

llecer tanto por cualquier causa como por un evento cardiovascular. De forma global, el GIM no predice en nuestros pacientes la mortalidad. Sin embargo, si tenemos sólo en cuenta a los pacientes no diabéticos, el GIM sí que es predictor independiente (un aumento de 0,1 mm condiciona un incremento de la probabilidad de muerte por cualquier causa del 43%). Que el GIM no sea predictor de mortalidad en el grupo de pacientes diabéticos pudiera estar influido por la presencia concomitante de múltiples factores de riesgo cardiovascular en este grupo de pacientes.

En definitiva, el GIM y, sobre todo, la presencia de placas carotídeas aumentan el riesgo de eventos cardiovasculares y de muerte. La medición del GIM mediante ecografía carotídea es una herramienta sencilla e incruenta que puede ayudarnos a conocer el grado de desarrollo del proceso aterosclerótico en los pacientes urémicos en quienes confluyen un importante número de factores de riesgo cardiovascular. El reconocimiento del riesgo que supone el aumento del GIM debe conducirnos a una optimización del tratamiento de estos pacientes para intentar reducirlo: estatinas, antiagregantes, IECA-ARAI, tabaco, etc., que deben instaurarse, además, de forma precoz.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998;32:S112-S119.[PubMed]
2. Parikh NI, Hwang SJ, Larson MG, Meigs JB, Levy D, Fox CS. Cardiovascular disease risk factors in chronic kidney disease: Overall burden and rates of treatment and control. *Arch Intern Med* 2006;166:1884-91.
3. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: A statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003;108:2154-69.[PubMed]
4. Kawagishi T, Nishizawa Y, Konishi T, et al. High-resolution B-mode ultrasonography in evaluation of atherosclerosis in uremia. *Kidney Int* 1995;48:820-6.[PubMed]
5. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK (for the Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group). Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999;304:14-22.[PubMed]
6. Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P, et al. Carotid plaque, intima-media thickness, cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women. The British Regional Heart Study. *Stroke* 1999;30:841-50.[PubMed]
7. Kato A, Takita T, Muruyama Y, Kumagai H, Hishida A. Impact of carotid atherosclerosis on long-term mortality in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2003;64:1472-9.[PubMed]
8. Shoji T, Emoto M, Tabata T, et al. Advanced atherosclerosis in predialysis

- patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 2002;61:2187-92.[PubMed]
9. Szeto CC, Chow KM, Woo KS, Chook P, Ching-Ha Kwan B, Leung CB, et al. Carotid Intima Media Thickness Predicts Cardiovascular Diseases in Chinese Predialysis Patients with Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1966-72.[PubMed]
  10. Kennedy R, Case C, Fathi R, et al. Does renal failure cause an atherosclerotic milieu in patients with end-stage renal disease? *Am J Med* 2001;110:198-204. [PubMed]
  11. Sánchez Álvarez JE, Pérez Tamajón L, Hernández D, Álvarez González A, Delgado P, Lorenzo V. Eficacia y seguridad de dos pautas de suplementos vitamínicos sobre los niveles de homocisteína en pacientes en hemodiálisis. Ensayo clínico prospectivo y randomizado. *Nefrología* 2005;25:288-96.[PubMed]
  12. Bots ML, Evans GW, Riley WA, Grobbee DE. Carotid intima-media thickness measurements in intervention studies. *Stroke* 2003;34:2985-94.[PubMed]
  13. Study Group European Atherosclerosis Society. The recognition and management of hyperlipidaemia in adults. A policy statement of the european atherosclerosis society. *Eur Heart J* 1988;9:571-600.[PubMed]
  14. Grobbee DE, Bots ML. Carotid artery intima-media thickness as an indicador of generalised atherosclerosis. *J Int Med* 1994;236:567-73.
  15. Crouse JR, Goldbourt U, Evans G, Pinsky J, Sharrett AR, Sorlie P, et al., for the ARIC Investigators. Risk factors and segment-specific carotid arterial enlargement in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort. *Stroke* 1996;27:69-75.[PubMed]
  16. Bots MOL, Hoes AW, Hofman A, Witteman JC, Grobbee DE. Cross-sectionally assessed carotid intima-media thickness relates to long-term risk of stroke, coronary heart disease and death as estimated by available risk functions. *J Intern Med* 1999;245:269-76.[PubMed]
  17. Preston E, Ellis MR, Kulinskaya E, Davies AH, Brown EA. Association Between Carotid Artery Intima-Media Thickness and Cardiovascular Risk Factors in CKD. *Am J Kidney Dis* 2005;46:856-62.[PubMed]
  18. Nakashima Y, Yorioka N, Asakimori Y, Ito T, Masaki T, Shigemoto K, et al. Different Risk Factors for the Maximum and the Mean Carotid Intima-media Thickness in Hemodialysis Patients. *Intern Med* 2003;42:1095-9.[PubMed]
  19. Rostand SG, Drüeke TB. Parathyroid hormone, vitamin D and cardiovascular disease in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999;56:383-92.[PubMed]
  20. Fallo F, Camporese G, Capitelli E, Andreozzi GM, Mantero F, Lumachi F. Ultrasound evaluation of carotid artery in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2096-9.[PubMed]
  21. Galassi A, Spiegel DM, Bellasi A, Block GA, Raggi P. Accelerated vascular calcification and relative hypoparathyroidism in incident haemodialysis diabetic patients receiving calcium binders. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:3215-22.[PubMed]
  22. Pascazio L, Bianco F, Giorgini A, Galli G, Curri G, Panzetta G. Echo color Doppler imaging of carotid vessels in hemodialysis patients: evidence of high levels of atherosclerotic lesions. *Am J Kidney Dis* 1996;28:713-20.[PubMed]
  23. Tseke P, Grapsa E, Stamatelopoulos K, Samouilidou E, Protogerou A, Papamichel C, et al. Atherosclerotic risk factors and carotid stiffness in elderly asymptomatic HD patients. *Int Urol Nephrol* 2006; 7 Epub ahead of print
  24. Suliman ME, Stenvinkel P, Jogestrand T, Maruyama Y, Oureshi AR, Barany P, et al. Plasma pentosidine and total homocysteine levels in relation to change in common carotid intima-media area in the first year of dialysis therapy. *Clin Nephrol* 2006;66:418-25.[PubMed]
  25. Schwaiger JP, Lamina C, Neyer U, König P, Kathrein H, Sturm W, et al. Carotid plaques and their predictive value for cardiovascular disease and all-cause mortality in hemodialysis patients considering renal transplantation: a decade follow-up. *Am J Kidney Dis* 2006;47:888-97.[PubMed]
  26. Savage T, Clarke AL, Giles M, Tomson CRV, Raine AEG. Calcified plaque is common in the carotid and femoral arteries of dialysis patients without clinical vascular disease. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:2004-12.[PubMed]
  27. Malatino LS, Benedetto FA, Mallamaci F, Tripepi G, Zoccali C, on behalf of Creed Investigators. Smoking, blood pressure and serum albumin are major determinants of carotid atherosclerosis in dialysis patients. *J Nephrol* 1999;12:256-60.[PubMed]
  28. Brzosko S, Lebkowska U, Malyszko J, Hryszko T, Krauze-Brzosko K, Mysliwiec M. Intima media thickness of common carotid arteries is associated with traditional risk factors and presence of ischemic heart disease in hemodialysis patients. *Physiol Res* 2005;54:497-504.[PubMed]
  29. Hollander M, Bots ML, Del Sol AI, et al. Carotid plaques increase the risk of stroke and subtypes of cerebral infarction in asymptomatic elderly: The Rotterdam Study. *Circulation* 2002;105:2872-7.[PubMed]
  30. Hodis HN, Mack WJ, Labree L, et al. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med* 1998;128:262-9.[PubMed]
  31. Leskinen Y, Lehtimäki T, Loimaala A, et al. Carotid atherosclerosis in chronic renal failure: the central role of increased plaque burden. *Atherosclerosis* 2003;171:295-302.[PubMed]
  32. Stenvinkel P, Heimbürger O, Paulter F, et al. Strong association between malnutrition, inflammation and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999;55:1899-1911.[PubMed]
  33. Maeda N, Sawayama Y, Tatsukawa M, et al. Carotid artery lesions and atherosclerotic risk factors in Japanese hemodialysis patients. *Atherosclerosis* 2003;169:183-92.[PubMed]
  34. Blancher J, Pannier B, Guerin AP, et al. Carotid arterial stiffness as a predictor of cardiovascular and all-cause mortality in end-stage renal disease. *Hypertension* 1998;32:570-4.[PubMed]
  35. Benedetto FA, Mallamaci F, Tripepi G, Zoccali C. Prognostic value of ultrasonographic measurement of carotid intima media thickness in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2458-64.[PubMed]
  36. Nishizawa Y, Shoji T, Maekawa K, Nagasue K, Okuno S, Kim M, et al. Intima-media thickness of carotid artery predicts cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003;41:576-579.[PubMed]
  37. Iglesias del Sol A, Moons KGM, Hollander M, Hofman A, Koudstaal PJ, Grobbee DE, et al. Is carotid intima-media thickness useful in cardiovascular disease risk assessment? The Rotterdam study. *Stroke* 2001;32:1532-8.[PubMed]