



Riesgo de enfermedad cardiovascular asociado a la enfermedad renal crónica. Prevalencia y grado de control de los factores de riesgos clásicos

S. García de Vinuesa, F. Gómez-Campderá, M. A. Goicoechea y J. Luño

Servicio de Nefrología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) es un factor de riesgo cardiovascular (CV) mayor reconocido. La elevación de la creatinina (Cr) en sangre y la disminución de su aclaramiento estimado (CCr) son poderosos predictores tanto de muerte como de futuros eventos CV. También se ha demostrado que la microalbuminuria (MAL) aumenta el riesgo relativo de eventos CV tanto en individuos diabéticos como no diabéticos¹⁻³. Así el Séptimo Informe del Comité Nacional Conjunto para la Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la Presión Arterial Elevada (JNC 7 Report) incluye ya entre los factores de riesgo mayores la existencia de MAL y el CCr estimado inferior a 60 ml/min⁴. Por otra parte la presencia de los otros factores tradicionales de riesgo de Framingham es muy elevada en los pacientes con enfermedad renal y también en ellos concurren otros factores no tradicionales como la inflamación, malnutrición y stress oxidativo, que pueden contribuir a promover y acelerar la arterioesclerosis en estos pacientes. El resultado final se traduce en que un 50% de las muertes de los pacientes con enfermedad renal terminal son de causa CV⁵.

En este trabajo hemos valorado el riesgo de CC en los próximos 10 años, según las puntuaciones de Framingham, así como la prevalencia de enfermedad aterosclerótica, los factores de riesgo mayores clásicos y su grado de control en una población de 1004 pacientes con ERC en diferentes estadios, atendidos en nuestra consulta externa entre los meses de abril y septiembre de 2003.

Correspondencia: Dra. S. García de Vinuesa
Servicio de Nefrología
Hospital General Universitario Gregorio Marañón
Dr. Esquerdo, 46
28007 Madrid
E-mail: solgdevinuesa@terra.es

PACIENTES Y MÉTODOS

Hemos estudiado una cohorte de 1.004 pacientes sucesivos con ERC atendidos en nuestra consulta entre los meses de abril y septiembre de 2003. El 54% eran varones y el 46% mujeres, de edades comprendidas entre 16 y 92 años (media 62 ± 17). No se han incluido pacientes en tratamiento con diálisis ni portadores de trasplante renal. El 24,9% eran diabéticos (diabetes tipo 2 en el 96%).

La Cr varió entre 0,4 y 15 mg/dl (media $18 \pm 1,1$) y el CCr estimado en base a la fórmula de Cockcroft-Gault⁶ entre 6-238 ml/min (media 52 ± 35) ml/min. Se ha utilizado la definición de los estadios de la ERC de la Kidney Disease Outcomes Quality Initiative Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification (K/DOQI)^{7,8}:

Estadio 1: daño renal con CCr normal o mínimamente elevado:	CCr > ó 90 ml/min/1,73 m ²
Estadio 2: daño renal con mínima disminución de CCr:	CCr 60-89 ml/min/1,73 m ²
Estadio 3: moderada Insuficiencia renal:	CCr 30-59 ml/min/1,73 m ²
Estadio 4: severa Insuficiencia renal:	CCr 15-29 ml/min/1,73 m ²
Estadio 5: fracaso renal:	CCr < 15 ml/min/1,73 m ² o diálisis

En cada caso se recogieron: edad, peso, talla, etiología de la enfermedad renal, presencia de diabetes, tabaco, cifras de presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD) (media de 3 tomas en consulta, tras 10 minutos de reposo sentado y con intervalo de 2 minutos entre ellas, con monitor semiautomático OMRON®), Cr, colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, tratamiento antihipertensivo, tratamiento hipolipemiante y antecedentes de ECVA: CC, enfermedad cerebrovascular (ECV), aneurisma de aorta (AA), enfermedad vascular periférica (EVP).

Se calculó la presión del pulso (PP = PAS-PAD), el índice de masa corporal (IMC = Peso/talla²), el CCr

estimado según la fórmula de Cockcroft-Gault para hombres y mujeres y el riesgo absoluto (RA) y relativo de CC en los próximos 10 años utilizando las puntuaciones de Framingham para hombres y mujeres⁹.

Se consideró fumador si había existido cualquier consumo de tabaco en el último mes. El diagnóstico de diabetes se basó en las normas recientes de la American Diabetes Association (ADA)¹⁰ en base a un nivel de glucemia en ayunas > 126 mg/dl.

Se utilizaron las definiciones de CC, ECV y EVP recomendadas por las guías de National Kidney Foundation (NKF) K/DOQI en Chronic Kidney Disease y NKF Task Force on CardioVascular Disease⁷:

– CC: enfermedad aterosclerótica de las coronarias que causa isquemia miocárdica (se diagnosticó si existía confirmación en coronariografía, antecedentes de infarto de miocardio, cirugía coronaria o revascularización coronaria por ACTP/stent).

– ECV: enfermedad aterosclerótica de las arterias cerebrales que causa ictus o episodios isquémicos cerebrales (se diagnosticó si había antecedentes de ictus con déficit neurológico o demostración por arteriografía, tomografía computarizada, resonancia magnética o cirugía/stent en arterias carótidas).

– EVP: enfermedad aterosclerótica que causa isquemia en las extremidades (se diagnosticó si había confirmación arteriográfica o por doppler vascular, cirugía/stent o amputaciones por este motivo). También se consideró enfermedad vascular periférica la afectación de las arterias renales confirmada por arteriografía.

Además, incluimos como parte de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica el AA diagnosticado por cualquier prueba de imagen (ecografía, tomografía, resonancia magnética o arteriografía).

Los objetivos terapéuticos se fijaron en base a las recomendaciones del JNC 7 Report⁴ para la presión arterial, considerando deseable en los pacientes con ERC o diabéticos cifras de PA < 130/80 mm Hg, y del ATP III (Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III))¹¹ para los niveles de colesterol y en base a la puntuación de Framingham para el cálculo del riesgo.

Para el análisis estadístico de los datos se ha utilizado el programa informático SPSS para Windows versión 8.0 Inc. Statistical software (Chicago, IL). Los valores se expresan como media \pm SD. Se utilizará el test de la *t* de Student para comparación de una variable en dos categorías y/o el análisis de la varianza (ANOVA). Los factores de predicción de ECVA se determinaron mediante un análisis de regresión multivariable de Cox. Se asume significación estadística para valores de $p < 0,05$.

RESULTADOS

El 30% (301/1.004) de los pacientes tenían > ó = 60 ml/min (estadios 1 ó 2 K/DOQI) y el 70% (703/1.004) CCr < 60 ml/min (estadios 3-5). El 24,9% de los pacientes eran diabéticos, pero este porcentaje era superior (30%) en los pacientes con CCr < 60 ml/min. La etiología de la enfermedad renal fue vascular en el 26%, diabética en el 14%, glomerulonefritis crónica el 15%, nefropatía intersticial en el 13%, enfermedad poliquística del adulto el 4%, no filiada el 13% y otras causas en el 15% restante.

En la tabla I se expresan los datos relativos a los pacientes dependiendo del grado de función renal. Los pacientes con CCr < 60 ml/min eran mayores, más frecuentemente diabéticos y con cifras de PA más elevadas, pero no tenían niveles de colesterol más altos ni había mayor porcentaje de fumadores. El riesgo absoluto de cardiopatía coronaria en los próximos 10 años era en ellos significativamente mayor. En la figura 1 se representa el porcentaje de pacientes con riesgo absoluto alto, medio y bajo dependiendo de la función renal.

El 24,6% de los pacientes (247/1004) tenía al menos una ECVA: CC, EVC, EVP o AAA, 162 pacientes tenían una de ellas, pero en 85 coincidían dos o más. La figura 2 representa la frecuencia de estas patologías en los pacientes con enfermedad renal según el CCr. La más frecuente fue la CC, que estaba presente en el 21% de los pacientes con CCr < 60ml/min. El 42% de los pacientes con ECVA eran diabéticos y el 70% varones. La etiología de su en-

Tabla I. Datos relativos de los pacientes según el grado de función renal

	CCr > ó = 60 ml/min (n: 301)	CCr < 60 ml/min (n: 703)	p
Sexo (% varones)	53%	54,3%	NS
Edad (años)	48 \pm 16	69 \pm 13	0,000
IMC (kg/m ²)	27,4 \pm 5	26,8 \pm 4,4	NS
Diabetes (%)	13%	30,5%	0,000
Fumadores (%)	21%	11%	0,001
PAS (mm Hg)	131 \pm 21	144 \pm 22	0,000
PAD (mm Hg)	78 \pm 10	78 \pm 11	NS
PP (mm Hg)	52 \pm 16	66 \pm 20	0,000
Cr (mg/dl)	0,97 \pm 0,26	2,2 \pm 1,1	0,000
CCr (ml/min)	96 \pm 31	32 \pm 13	0,000
Colesterol T (mg/dl)	210 \pm 44	204 \pm 42	NS
Col. HDL (mg/dl)	59 \pm 16	55 \pm 15	NS
Col. LDL (mg/dl)	128 \pm 37	125 \pm 34	NS
Riesgo Absoluto (%)	8,7 \pm 8	17,3 \pm 7,8%	0,001
Fármacos antiHT (nº/pac)	1,2 \pm 0,8	2,1 \pm 0,5	0,01
Estatinas (% pacientes)	27%	41%	0,005

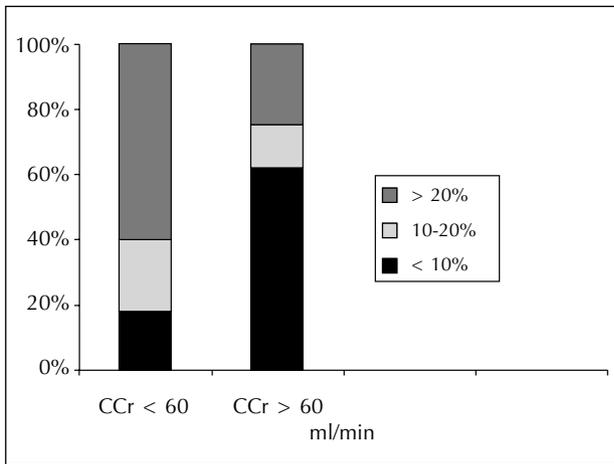


Fig. 1. —Porcentaje de pacientes con riesgo absoluto de CC en los próximos 10 años alto (> 20%), medio (10-20 %) o bajo (< 10%), según la puntuación de Framingham en los pacientes con ERC, dependiendo el grado de función renal.

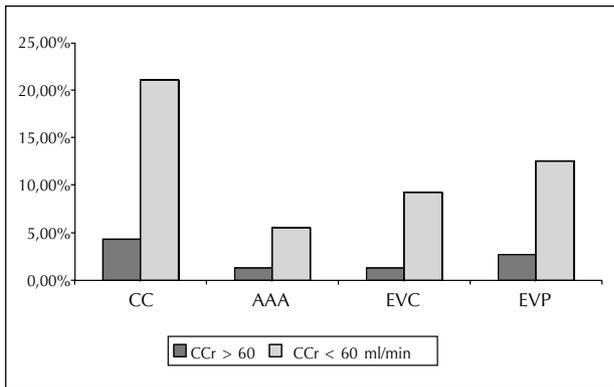


Fig. 2. —Porcentaje de pacientes con enfermedad vascular aterosclerótica según el grado de función renal. CC: cardiopatía coronaria, AA: Aneurisma de aorta, EVC: enfermedad vascular cerebral, EVP: enfermedad vascular periférica.

fermedad renal fue vascular en la mitad de los casos y diabética en otro 22%, solo en 4,5% tenían glomerulonefritis crónicas, frente al 19% de los pa-

cientes sin ECVA. La función renal era peor en los pacientes con ECVA: CCr 37 ± 23 frente a 57 ± 37 ml/min en los pacientes sin ECVA ($p = 0,000$).

Los pacientes con ECVA tenían PAS (145 ± 24 vs 138 ± 22 mm Hg, $p = 0,000$) y PP (70 ± 20 vs 59 ± 19 mm Hg, $p = 0,000$) más elevadas y PAD menor (75 ± 11 vs 79 ± 10 mm Hg, $p = 0,01$) que los que no tenían lesiones ateroscleróticas, a pesar de que estos últimos recibían menos antihipertensivos ($2,4 \pm 0,8$ frente a $1,5 \pm 1$ fármacos/paciente).

El 60% de los pacientes con ECVA recibían tratamiento con estatinas, frente al 27% de los pacientes sin ECVA, pero no encontramos diferencias en los niveles de colesterol total, ni LDL entre ambos grupos, pero sí menores cifras de colesterol HDL en los pacientes con ECVA (51 ± 13 vs 58 ± 16 mg/dl).

Mediante una regresión logística múltiple se analizaron los factores independientes de riesgo de desarrollo de ECVA (tabla II). Se incluyeron como variables independientes: edad, sexo, CCr, PAS, PAD, PP, Diabetes, IMC, cols. HDL. El sexo varón, la diabetes, la edad avanzada, la peor función renal, la PAD más baja y los niveles bajos de colesterol HDL fueron los factores de riesgo de desarrollo de ECVA.

El porcentaje de pacientes con cifras de PA controlada (< 130/80 mm Hg) fue del 24%, (aunque el control de PAD se alcanzó en el 52% y de PAS en el 31%) en el grupo total de pacientes. Solo se controló la PA en las cifras recomendadas en el 18% de los pacientes con CCr < 60 ml/min y en el 16% de los diabéticos.

El porcentaje de control de colesterol LDL y HDL, se expresa en la tabla III.

DISCUSIÓN

Los pacientes con insuficiencia renal crónica y en tratamiento con diálisis tienen una elevada morbilidad y mortalidad cardiovascular, principalmente por CC, que llega a ser hasta 50 veces más alta que en la población general^{2,5,12}. En nuestros pacientes con ERC la prevalencia de enfermedad vascular aterosclerótica es muy alta, y está presente en uno de cada cuatro. Más del 20% de los pacientes con enferme-

Tabla II. Factores independientes de riesgo de desarrollar ECVA

Variables	B	SE	Exp (B)	IC (95%)	p
Sexo	1,1865	,1998	3,2757	2,2142-4,9461	,0000
Edad	,0411	,0090	,9598	,9431-,9767	,0000
Diabetes	,8363	,1890	,4333	,2992-,6276	,0000
CCr	-,0122	,0045	1,0123	1,0034-1,0212	,0051
PAD	-,0188	,0084	1,0190	1,0023-1,0360	,0248
Col. HDL	-,0134	,0065	1,0135	1,0006-1,0266	,0359

Tabla III. Porcentaje de control del colesterol LDL y HDL

	ECVA	No ECVA	Diabetes	No diabetes	CCr < 60 ml/min	CCr > 60 ml/min	Total
Col. LDL < 100 mg/dl (% pacientes)	30%	22%	33%	21%	25%	22%	24%
Col. HDL > 40 mg/dl (% pacientes)	84%	90%	85%	90%	87%	90%	88%

dad renal en estadios 3-5 tiene CC y el 62% tienen un alto riesgo (> 20%) de padecer un evento coronario agudo en los próximos 10 años. Nuestros datos confirman que el riesgo de ECVA está en relación con la propia insuficiencia renal, que constituye por sí sola un factor de riesgo CV^{1,3}, y con los otros factores de riesgo mayores clásicos, presentes en los pacientes renales en mayor proporción que en la población general. Alguno de estos factores como la edad y el sexo varón no son modificables, pero sobre los otros podemos influir con actitudes terapéuticas concretas:

El JNC 7 Report⁴ incluye la obesidad entre los factores de riesgo CV mayores. El IMC medio de nuestros pacientes es alto ((27 kg/m²). La obesidad (IMC > 30 kg/m²) está presente en el 15% de los pacientes no diabéticos, tasa similar a la de la población general del mismo rango de edades (Encuesta Nacional de Salud 1997)¹³, pero en el caso de los diabéticos su prevalencia aumenta hasta el 30%. Se ha demostrado un efecto negativo de la obesidad, además, sobre la progresión de la insuficiencia renal y sobre la proteinuria en los pacientes diabéticos y no diabéticos¹⁴. El control del peso en estos pacientes no solo podría mejorar el riesgo CV sino además prevenir la progresión de la enfermedad renal. El tabaquismo es un factor de riesgo muy prevalente en España. Según la Encuesta Nacional de Salud de 1997 la prevalencia del consumo de cigarrillos fue del 36%¹³, sin embargo solo el 14% de nuestros pacientes son fumadores activos.

La hipertensión arterial es, sin duda, el factor de riesgo cardiovascular más prevalente en los pacientes con enfermedad renal¹⁵ y además un factor independiente de progresión de la insuficiencia renal^{16,17}. Por este motivo el control de la PA en estos pacientes debe ser estricto y se deben alcanzar objetivos más bajos (< 130/80 mm Hg)^{4,16}. Sin embargo, es difícil alcanzar estas cifras, especialmente en pacientes diabéticos y con insuficiencia renal avanzada. Solo 16% y 18% de nuestros pacientes diabéticos y con insuficiencia renal llegan a las cifras recomendadas de PA a pesar de recibir tratamiento con 2 o más fármacos en el 80% de los casos. El mal control de la PA se debe fundamentalmente a la dificultad de control de la PAS, ya que

el 76% de los pacientes diabéticos alcanzan PAD < 80 mm Hg. Sin embargo en nuestros pacientes, hipertensos tratados, es la PAD baja la que aparece como factor independiente de riesgo de ECVA. La PAD baja elevada es expresión de una mayor rigidez vascular y el factor limitante para el control de la PAS en estos enfermos, que además contribuye a la elevación de la PP, factor de riesgo conocido e independiente de la PAS en la población general y en los enfermos con ERC¹⁸.

La hiperlipidemia no es un factor de riesgo que específicamente acompañe a la insuficiencia renal, pero si es un factor modificable y que al igual que la PA debe mantenerse estrictamente controlado en los pacientes de alto riesgo CV. Según las recomendaciones del ATP III¹¹, los pacientes con CC o riesgo equivalente y los pacientes diabéticos o con RA de CC según la puntuación de Framingham > 20% en los próximos 10 años, deben controlarse en niveles de colesterol LDL < 100 mg/dl, lo que requiere tratamiento farmacológico con estatinas. Los pacientes con ERC constituyen un grupo de alto riesgo y en base a ello The NKF Task force on CVD-K/DOQI Guidelines on Dyslipidemia⁷ proponen clasificar la ERC como un riesgo equivalente a CC y por tanto el objetivo de colesterol LDL a alcanzar con tratamiento farmacológico debe ser < 100 mg/dl. El 62% de nuestros pacientes con insuficiencia renal tienen un RA de CC en los próximos 10 años > 20%, el 30% son diabéticos y el 21% tienen CC, pero sólo entre 21-30% de ellos alcanzan colesterol LDL < 100 mg/dl, lo que sugiere que debemos incrementar el uso de estatinas en nuestros pacientes para mejorar el control de la dislipemia. Sin embargo en nuestra población los niveles de colesterol HDL son > 40 mg/dl en más del 84% de los pacientes, dato que contrasta con los resultados encontrados en pacientes en HD y CAPD de Europa Central que presentan niveles bajos de colesterol HDL en un 66-69%¹⁹ y que probablemente se deba al efecto de la dieta tradicional y del consumo de aceite de oliva en nuestra área²⁰, aunque también los niveles bajos de colesterol HDL aparecen como un factor de riesgo independiente de desarrollo de ECVA en nuestros pacientes con ERC. No hemos encontrado esta relación con el co-

lesterol total o colesterol LDL, probablemente por el alto porcentaje de pacientes tratados farmacológicamente.

En resumen nuestros datos confirman la alta prevalencia de enfermedad vascular en los pacientes con ERC y el elevado riesgo de CC futura en un alto porcentaje de ellos. Los factores independientes del desarrollo de ECVA en los pacientes renales, como en la población general, son el sexo varón, la edad, la insuficiencia renal, la diabetes, la hipertensión y la dislipemia. El grado de control de los factores modificables (hipertensión y dislipemia) es escaso y se debe intentar mejorar en el futuro.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ruilope LM, Salvetti A, Jamerson K, Hansson L, Warnold I, Wedel H, Zanchetti A: Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the HOT study. *J Am Soc Nephrol* 12: 218-25, 2001.
2. Muntner P, He J, Hamm L, Loria C, Whelton PK: Renal insufficiency and subsequent death resulting from cardiovascular disease in the United States. *J Am Soc Nephrol* 13: 745-53, 2002.
3. Mann JF, Gerstein HC, Yi Q, Lonn EM, Hoogwerf BJ, Rashkoff A, Yusuf S: Development of renal disease in people at high cardiovascular risk: results of the hope Randomized Study. *J Am Soc Nephrol* 14: 641-647, 2003.
4. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of high Blood Pressure. The 7 JNC. *JAMA* 289: 2560-2573, 2003.
5. Foley RN, Parfrey PS, Sannak MJ: Clinical epidemiology cardiovascular disease in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 32 (Supl. 5): S112-S119, 1998.
6. Cockcroft DW, Gault MH: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 16: 31-41, 1976.
7. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. *Am J Kidney Dis* 4 (Supl. 3): S11-S21, 2003.
8. Levey AS, Coresh J, Balk E y cols.: National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: evaluation, classification and stratification. *Ann Intern Med* 139: 137-147, 2003.
9. Wilson PK, D'Agostino RB, Levy D, Belander AM, Silbershat H, Kannel KW: Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 97: 1837-1847, 1998.
10. American Diabetes Association: Clinical practice recommendations. *Diabetes Care* 22 (Supl.) 1: S1-S114, 1999.
11. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 285 (19): 2487-2497, 2001.
12. Cullerton BF, Larson NGM, Wilson PWF, Evans JC, Parfrey PS, Levy D: Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int* 56: 2214-2219, 1999.
13. Ministerio de Sanidad y Consumo: Encuesta Nacional de Salud de España. 1987, 1997. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo 1998, 1999.
14. Morales E, Valero MA, León M, Hernández E, Praga M: Beneficial effects of weight loss in overweight patients with chronic proteinuric nephropathies. *Am J Kidney Dis* 41 (2): 319-327, 2003.
15. Ridao N, Luño J, García de Vinuesa S, Gómez F, Tejedor A, Valderrábano F: Prevalence of hypertension in renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 16 (Supl. 1): 70-73, 2001.
16. Peterson JC, Adler S, Burkart JM, Greene T, Hebert LA, for the Modification of Diet in Renal Disease Study Group: Blood Pressure control, proteinuria and the progression of the renal disease. *Ann Intern Med* 123: 754-762, 1995.
17. Luño J, García de Vinuesa S, Gómez F, Lorenzo I, Rodríguez P, Valderrábano F: Factores predictivos en la progresión de la enfermedad renal. *Nefrología* 19: 523-531, 1999.
18. García de Vinuesa S, Gómez F, Goicoechea MA, Luño J: Factores determinantes de la presión del pulso en la enfermedad renal crónica. *Nefrología* 24 (Supl. 1): S29-S32, 2004.
19. Kronenberg F, Lingenhel A, Neyer U, Lhotta K, Köning P, Auinger M y cols.: Prevalence of dyslipemic risk factors in hemodialysis and CAPD patients. *Kidney Intern* 63 (Supl. 84): S113-S116, 2003.
20. Burr ML, Gilbert JF, Holliday RM, Elwood PC, Fehily AM, Rogers S y cols.: Effects of changes in fat, fish and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet* II: 757-762, 1989.