



# *Función renal y riesgo cardiovascular en pacientes con hipertensión arterial esencial. Estudio FRESHA*

**P. Herrero\*, R. Marín\*, F. Fernández Vega\*, M. Gorostidi\*\*, A. Riesgo\*, J. Vázquez\* y B. Díez Ojea\*\*\* en representación de los investigadores del estudio FRESHA\*\*\*\***

\*Unidad de Hipertensión. Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Central de Asturias y \*\*Sección de Nefrología. Hospital San Agustín. Avilés (Asturias). \*\*\*\*Los investigadores del estudio FRESHA figuran en el apéndice.

## RESUMEN

**Introducción:** Se ha descrito una relación entre el descenso del filtrado glomerular y el riesgo cardiovascular. Los objetivos de este estudio fueron verificar si la función renal es un marcador independiente de riesgo cardiovascular en casos con HTA esencial y estimar la prevalencia de insuficiencia renal en estos pacientes.

**Métodos:** Estudio multicéntrico, observacional y transversal realizado en 50 centros de Atención Primaria de España por 88 investigadores. Cada médico incluyó de modo consecutivo 25 pacientes con HTA esencial no seleccionados. Se estudiaron datos demográficos, factores de riesgo cardiovascular, comorbilidad vascular y utilización de fármacos cardioprotectores. La función renal fue determinada por la concentración de creatinina sérica y mediante el filtrado glomerular estimado según la ecuación abreviada del estudio Modification of Diet in Renal Disease (MDRD). La insuficiencia renal se definió por un filtrado glomerular  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

**Resultados:** Se estudiaron 2.130 individuos con una edad media de  $65,6 \pm 11$  años, 53% mujeres. El 68,4% de los pacientes tenía PA  $\geq 140/90$  mmHg. La prevalencia de insuficiencia renal fue 32,4% (IC 95% 30,4-34,4). La prevalencia de enfermedad cardiovascular fue más elevada en los casos con insuficiencia renal (56,2% vs 35,3%, OR 2,35; IC 95% 1,95-2,82,  $p < 0,001$ ). En el análisis de regresión logística múltiple se verificó que esta relación fue independiente del resto de factores (sexo, edad, diabetes mellitus, tabaquismo, hipercolesterolemia y presión arterial sistólica). El uso de agentes antihipertensivos, estatinas y antiagregantes plaquetarios fue mayor en los pacientes con insuficiencia renal.

**Conclusiones:** Uno de cada 3 pacientes con HTA esencial seguidos en Atención Primaria presentó insuficiencia renal. Los casos con insuficiencia renal presentaron un riesgo cardiovascular más elevado que aquellos con función renal más conservada. Los pacientes hipertensos con disfunción renal podrían ser candidatos al manejo terapéutico que se aplica a otros grupos de alto riesgo cardiovascular.

**Palabras clave:** Hipertensión arterial. Enfermedad renal. Riesgo cardiovascular. Función renal estimada.

---

**Correspondencia:** Pablo Herrero Puente  
Unidad de Hipertensión  
Servicio de Nefrología  
Hospital Universitario Central de Asturias  
Celestino Villamil, s/n  
33006 Oviedo (Asturias)  
E-mail: pabloherrero71@hotmail.com

---

**NOTA:** Este estudio ha sido patrocinado por la Sociedad Española de Nefrología (Grupo de Trabajo «Riñón e Hipertensión Arterial») y la Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la lucha contra la Hipertensión Arterial y ha contado con el aval científico de la Sociedad Española de Medicina Rural y Generalista. Además, recibió una beca de investigación del Departamento Médico de Recordatti España.

### RENAL FUNCTION AND CARDIOVASCULAR RISK IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION. THE «FRESHA» STUDY

**Background:** In the past few years there has been a growing amount of information about renal dysfunction and cardiovascular risk. The objectives of this study were to assess the prevalence of renal dysfunction and evaluate the relation between renal function and cardiovascular risk in patients with essential hypertension.

**Methods:** A multicenter, cross-sectional survey of unselected patients with essential hypertension attending primary care settings in Spain was performed between June and November 2004. Renal function was evaluated with the abbreviated equation of the Modification of Diet in Renal Disease study. Renal insufficiency was defined as an estimated glomerular filtration rate  $< 60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>.

**Results:** Eighty-eight investigators from 50 centers recruited 2,130 patients being mean age 65.6  $\pm$  11 years and female 53%. Prevalence of diabetes, lipid abnormalities, and previous cardiovascular disease were 30.3%, 45.9%, and 42.1% respectively. Prevalence of renal insufficiency was 32.4% (95% CI 30.4-34.4). Patients suffering from renal insufficiency showed a higher prevalence of cardiovascular disease when comparing with those with an estimated glomerular filtration rate  $=$  or  $> 60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (56.2% vs 35.3%, OR 2.35, 95% CI 1.95-2.82,  $p < 0.001$ ). A logistic regression analysis showed that the relation of renal dysfunction with cardiovascular disease was independent of other variables or classical cardiovascular risk factors as age, female sex, diabetes, smoking, hypercholesterolemia, and systolic blood pressure.

**Conclusions:** Renal insufficiency was present in 32.4% of patients with essential hypertension attending primary care settings. Cases with renal dysfunction showed a higher cardiovascular risk. Hypertensive patients with renal insufficiency should be considered as candidates for an aggressive approach of cardiovascular risk management.

**Key words:** Essential hypertension. Renal disease. Cardiovascular risk. Estimated renal function.

## INTRODUCCIÓN

La relación de la hipertensión arterial esencial (HTA) con la enfermedad renal tuvo escaso eco en los estudios epidemiológicos clásicos que analizaron la relación entre el nivel de presión arterial (PA) y la patología vascular. En los últimos años diversos estudios en pacientes hipertensos han demostrado que el descenso de la función renal se asocia con un mayor riesgo cardiovascular<sup>1-3</sup>. Estos datos han servido para que en el séptimo informe del Joint National Committee se reconozca, por primera vez, que un filtrado glomerular (FG)  $< 60$  ml/min es un factor mayor de riesgo cardiovascular<sup>4</sup>. No debe resultar sorprendente esta asociación pues la afectación vascular y la aceleración de la aterosclerosis asociada a la HTA es universal y no puede ser circunscrita, como se ha hecho habitualmente, al territorio de las arterias coronarias o cerebrales. La

afectación renal relacionada con la HTA se reconoce con el término nefroesclerosis<sup>5</sup>. Se ha verificado que existe una relación inversa entre el grado de función renal y la gravedad de la enfermedad cardiovascular<sup>6</sup>.

El nivel de la creatinina sérica, por sí solo, es una fuente de error en el cálculo de la función renal. Los individuos con masa muscular reducida tales como los ancianos, sobre todo del sexo femenino, pueden mostrar cifras de creatinina sérica consideradas como normales y sin embargo tener su función renal gravemente comprometida. El cálculo de la función renal mediante el aclaramiento de creatinina en orina de 24 horas es también origen de frecuentes errores por la dificultad en su recogida. La reciente guía de la National Kidney Foundation<sup>7,8</sup> propone determinar el grado de función renal siguiendo mediante ecuaciones basadas en la creatinina sérica, el sexo, el peso y la edad como la fór-

mula de Cockcroft y Gault<sup>9</sup> y otra más sencilla, la ecuación abreviada del estudio Modification Diet of Renal Disease (MDRD)<sup>10</sup>. La presencia de un FG reducido, además de ser un marcador de riesgo vascular, puede ser útil para la detección precoz de la insuficiencia renal y la instauración de medidas terapéuticas que frenen su progresión.

Existen pocos estudios acerca del valor pronóstico del nivel de FG o de las cifras de creatinina sérica en pacientes con HTA esencial. Ningún de ellos ha planteado este problema de modo prospectivo. En análisis post hoc se ha comprobado que la disminución de la función renal se asocia de modo independiente con un mayor riesgo cardiovascular<sup>1-3,11</sup>.

El objetivo principal del presente estudio es verificar si en pacientes con HTA esencial la función renal es un marcador independiente de riesgo cardiovascular. Otros objetivos fueron conocer la prevalencia de insuficiencia renal en esta población y comprobar el grado de utilización de la medicación cardioprotectora y renoprotectora en los pacientes con y sin descenso del FG.

## SUJETOS Y MÉTODOS

Estudio multicéntrico, de corte transversal y observacional realizado en el ámbito de la medicina de Atención Primaria a escala nacional. Cada médico participante (n = 88) incluyó de modo consecutivo los 25 primeros pacientes con HTA esencial que llegaron a su consulta durante dos semanas. El tamaño muestral se justifica para una prevalencia del 90% de mayor riesgo de patología cardiovascular asociada, con un error máximo del 13% y un nivel de confianza del 95%. El protocolo fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Central de Asturias.

Se incluyeron pacientes de edad  $\geq 40$  años, con HTA esencial y que dieron su consentimiento para participar en el estudio. Se excluyeron los individuos con HTA de causa secundaria, enfermedad invalidante asociada (cáncer, demencia, etc.), enfermedad aguda intercurrente durante el periodo de valoración y embarazo. Los datos se recogieron entre abril y diciembre de 2004. Las variables registradas y las correspondientes definiciones se exponen en la tabla I. Se definió la insuficiencia renal en función de los siguientes parámetros: concentración de creatinina sérica  $\geq 1,2$  mg/dl en mujeres y  $\geq 1,3$  mg/dl en varones, o de FG estimado  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> según la ecuación abreviada del estudio MDRD<sup>10</sup> o la fórmula de Cockcroft-Gault<sup>9</sup> corregida para 1,73 m<sup>2</sup> de superficie corporal.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos generados fueron depurados y registrados en una unidad centralizada. Las variables cualitativas se presentan con su distribución de frecuencias e intervalo de confianza al 95%. La prevalencia de las variables dependientes se hizo en base a la edad, sexo y de la presencia o no de los diferentes factores de riesgo cardiovascular y de la comorbilidad asociada. Las variables cuantitativas se describen como el valor de la media, desviación estándar (DE), rango e intervalo de confianza al 95%. Se evaluó la asociación entre variables cualitativas con el test de  $\chi^2$ . Se analizó el comportamiento de las variables cuantitativas por cada una de las variables independientes mediante el test de la t de Student (en comparaciones de una variable con dos categorías) o el análisis de la varianza (ANOVA). Finalmente se creó un modelo de regresión logística múltiple con aquellas variables que tuvieron una relación significativa con el grado de reducción de la función renal en el análisis bivalente. Los cálculos se realizaron mediante el programa SPSS 12.0.

## RESULTADOS

Se recogieron datos de 2.230 pacientes de los que 2.130 fueron evaluables. Cien pacientes (4,5%) fueron eliminados por presentar datos incompletos. Las características generales de los individuos estudiados figuran en la tabla II. Se trata de una población con edad avanzada, predominio del sexo femenino y con una elevada tasa de factores de riesgo cardiovascular y de comorbilidad vascular asociada. Un control de la PA  $< 140/90$  mmHg se verificó en el 31,6% de los casos, siendo esta cifra del 17,3% en los pacientes con filtrado  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (MDRD). Un total de 421 individuos presentaron insuficiencia renal según cifras de creatinina elevadas (prevalencia 19,8%; 16,1-21,5). Según el FG estimado por la ecuación abreviada del MDRD 691 casos (prevalencia 32,4%; 30,4-34,4) y según la fórmula de Cockcroft-Gault 730 pacientes (prevalencia 34,5%; 32,5-36,5) presentaron insuficiencia renal. El coeficiente de correlación intraclase entre el FG estimado por la ecuación abreviada del MDRD y el calculado por la fórmula de Cockcroft-Gault fue de 0,87 (0,86-0,88).

Los pacientes con FG estimado (MDRD)  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, en relación con los que tenían un filtrado  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, presentaron una edad más avanzada, mayor predominio del género femenino, un nivel de PA sistólica más alto y una mayor prevalencia de diabetes y de enfermedad

**Tabla I.** Variables del estudio. Definiciones

Variable	Definición
<b>DATOS DEMOGRÁFICOS</b>	
Edad	Años cumplidos en el momento de la evaluación
Sexo	Varón o mujer
<b>FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR</b>	
Hipertensión arterial	Cifras de PA $\geq$ 140/90 mmHg o estar recibiendo tratamiento; la PA se midió según las recomendaciones de la SEH-LELHA <sup>13</sup>
Diabetes	Diagnóstico previo según criterios de la ADA <sup>12</sup> o estar recibiendo tratamiento con dieta, antidiabéticos orales o insulina
Hipercolesterolemia	Cifras de colesterol total $\geq$ 240 mg/dl en análisis de antigüedad < 6 meses o estar recibiendo tratamiento con dieta o fármacos hipolipemiantes
Perfil lipídico	Cifras de colesterol total, HDL colesterol, triglicéridos y LDL colesterol calculado por la fórmula de Friedewald en análisis de antigüedad < 6 meses
Fumador	Consumo de tabaco (cigarrillos, puros o pipa) durante el último mes
Obesidad	Índice de masa corporal $\geq$ 30 kg/m <sup>2</sup>
<b>COMORBILIDAD VASCULAR DEBIDAMENTE DOCUMENTADA (INGRESO HOSPITALARIO O INFORME ESPECIALIZADO)</b>	
Cardiopatía isquémica	Angor de cualquier tipo, infarto de miocardio o revascularización coronaria
Enfermedad cerebrovascular	Episodio previo de déficit neurológico brusco reversible o no o lesiones asintomáticas en pruebas de imagen
Insuficiencia cardíaca	Ingreso hospitalario por episodio de fallo cardíaco
Arteriopatía periférica	Claudicación intermitente o índice tobillo/brazo $\leq$ 0,9; estenosis carotídea
Hipertrofia ventricular izquierda	Alteraciones en el ECG: índices de Sokolow o de Cornell o inversión de la onda T en derivaciones D1-aVL o V5-V6
Fibrilación auricular	Arritmia completa y crónica por fibrilación auricular en el ECG
<b>EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL</b>	
Creatinina sérica (mg/dl) FG estimado por fórmula del estudio MDRD <sup>10</sup> (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Determinación por el método de la reacción cinética de Jaffé en análisis de antigüedad < 6 meses $186,3 \times (\text{creatinina sérica})^{-1,154} \times \text{edad}^{-0,203} \times 0,742$ en mujeres $\times 1,21$ si raza afroamericana
CCr estimado por fórmula de Cockcroft-Gault <sup>9</sup> (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	$[(140 - \text{edad}) \times \text{peso} / (\text{creatinina sérica} \times 72)] \times 0,85$ en mujeres y corregido para una superficie corporal SC de 1,73 m <sup>2</sup> según fórmula de DuBois <sup>14</sup> [SC (m <sup>2</sup> ) = $0,20247 \times \text{altura (m)}^{0,725} \times \text{peso (kg)}^{0,425}$ ]

PA, presión arterial; SEH-LELHA, Sociedad Española de Hipertensión – Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial; ADA, American Diabetes Association; ECG, electrocardiograma; FG, filtrado glomerular; MDRD, Modification of Diet in Renal Disease; CCr, aclaramiento de creatinina.

cardiovascular asociada (56,2% vs 35,3%,  $p < 0,001$ ) (tabla III). La diferenciación del FG en cuatro estadios progresivamente decrecientes permitió comprobar una relación inversa entre dicho filtrado y cada uno de los eventos cardiovasculares y también sobre la morbilidad cardiovascular globalmente considerada (figs. 1 y 2). El grado de con-

trol de la HTA a cifras de PA < 140/90 mmHg fue similar en los casos con o sin insuficiencia renal (32,7% vs 31%,  $p = 0,41$ ).

El análisis de regresión logística incluyó los posibles factores de confusión (edad, sexo, diabetes, hipercolesterolemia, tabaquismo y PA sistólica) y demostró que la relación entre insuficiencia renal y

**Tabla II.** Características generales de la muestra

Variable	
N	2.130
Edad (años)	65,6 ± 11,0
Sexo femenino n (%)	1.136 (53,3)
PA sistólica (mmHg)	145,4 ± 16,3
PA diastólica (mmHg)	83,6 ± 9,9
PA < 140/90 mmHg n (%)	673 (31,6)
Diabetes n (%)	645 (30,3)
Hipercolesterolemia n (%)	977 (45,9)
Fumadores n (%)	348 (16,3)
Obesidad * n (%)	785 (36,9)
Creatinina (mg/dl)	1,00 ± 0,30
FG estimado † (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	70,2 ± 21,1
Creatinina elevada ‡ n (%)	421 (19,8)
FG estimado † < 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> n (%)	691 (32,4)
Cardiopatía isquémica n (%)	352 (16,5)
Enfermedad cerebrovascular n (%)	159 (7,5)
Insuficiencia cardíaca n (%)	185 (8,7)
Arteriopatía periférica n (%)	223 (10,5)
Hipertrofia ventricular izquierda n (%)	393 (18,5)
Fibrilación auricular n (%)	138 (6,5)
Al menos una enfermedad cardiovascular § n (%)	896 (42,1)

PA, presión arterial; FG, filtrado glomerular.

\* Índice de masa corporal ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>.

† FG estimado mediante la ecuación abreviada del estudio Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)<sup>10</sup>.

‡ Creatinina sérica ≥ 1,2 mg/dl en mujeres o ≥ 1,3 mg/dl en varones.

§ Cualquiera de las citadas anteriormente (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, arteriopatía periférica, hipertrofia ventricular izquierda o fibrilación auricular).

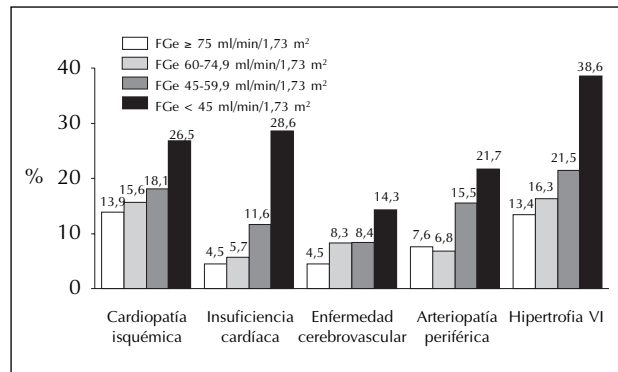


Fig. 1.—Prevalencia de los distintos tipos de enfermedades cardiovasculares en función de diferentes estadios de filtrado glomerular estimado\*.

\* Filtrado glomerular estimado mediante la ecuación abreviada del estudio Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)<sup>10</sup>. VI, ventrículo izquierdo; FGe, filtrado glomerular estimado.

enfermedad cardiovascular fue independiente (odds ratio 2,31, IC 95% 1,88-2,84) (tabla IV).

Los casos con un FG menor de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> recibieron un mayor número de fármacos antihipertensivos comprobándose así mismo una mayor utilización de estatinas y fármacos antiagregantes plaquetarios (tabla V).

**Tabla III.** Comparación entre los pacientes con insuficiencia renal (FGe\* < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) y sin insuficiencia renal (FGe\* ≥ 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)

Variable	FGe* < 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	FGe* ≥ 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	OR (IC 95%), p
N	691	1.439	
Edad (años)	69,3 ± 10,4	63,8 ± 10,9	< 0,001
Sexo femenino n (%)	503 (72,8)	633 (44)	3,41 (2,80-4,15), < 0,001
PAS (mmHg)	146,7 ± 17,3	144,8 ± 15,9	0,013
PAD (mmHg)	83,7 ± 10,3	83,6 ± 9,7	0,86
Diabetes n (%)	239 (34,6)	406 (28,2)	1,34 (1,11-1,63), 0,003
Hipercolesterolemia n (%)	331 (47,9)	646 (44,9)	1,13 (0,94-1,35), 0,19
Fumadores n (%)	68 (9,8)	280 (19,5)	0,45 (0,34-0,60), < 0,001
Obesidad † n (%)	272 (39,4)	513 (35,6)	1,17 (0,97-1,41), 0,09
CI n (%)	141 (20,4)	212 (14,7)	1,49 (1,18-1,89), < 0,001
ACV n (%)	69 (10,0)	90 (6,3)	1,66 (1,20-2,31), 0,002
ICC n (%)	112 (16,2)	73 (5,1)	3,62 (2,65-4,94), < 0,001
AP n (%)	119 (17,2)	104 (7,2)	2,67 (2,02-3,54), < 0,001
HVI n (%)	181 (26,2)	212 (14,7)	2,05 (1,64-2,57), < 0,001
FA n (%)	81 (11,7)	57 (4,0)	3,22 (2,26-4,58), < 0,001
ECV ‡ n (%)	388 (56,2)	508 (35,3)	2,35 (1,95-2,82), < 0,001
Número de ECV § n (%)	1,02 ± 1,13	0,52 ± 0,82	< 0,001

FGe, filtrado glomerular estimado; PAS, presión arterial sistólica; PAD, presión arterial diastólica; CI, cardiopatía isquémica; ACV, accidente cerebrovascular; ICC, insuficiencia cardíaca; AP, arteriopatía periférica; HVI, hipertrofia ventricular izquierda; FA, fibrilación auricular; ECV, enfermedad cardiovascular.

\* FG estimado mediante la ecuación abreviada del estudio Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)<sup>10</sup>.

† Índice de masa corporal ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>.

‡ Cualquiera de las citadas anteriormente (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, arteriopatía periférica, hipertrofia ventricular izquierda o fibrilación auricular).

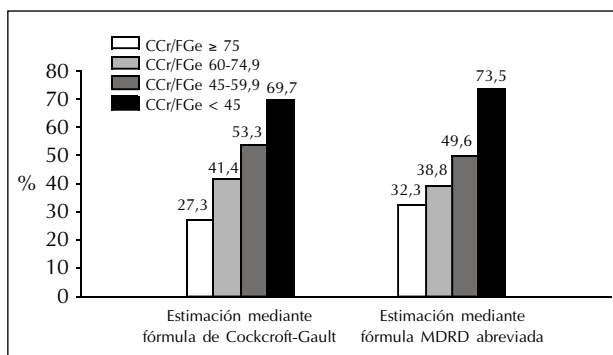


Fig. 2.—Prevalencia de enfermedad cardiovascular en función de diferentes estadios de aclaramiento de creatinina o filtrado glomerular estimados\*.

\* CCr, aclaramiento de creatinina estimado; FGe, filtrado glomerular estimado; MDRD, estudio Modification of Diet in Renal Disease.

Tabla IV. Datos del análisis de regresión logística múltiple sobre la influencia del filtrado glomerular estimado (FGe)\* < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> en la enfermedad cardiovascular controlando otros factores de riesgo

Variable	OR (IC 95%)	p
FGe * < 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	2,31 (1,88-2,84)	< 0,001
Edad	1,04 (1,03-1,05)	< 0,001
Sexo varón	1,93 (1,57-2,37)	< 0,001
Diabetes	1,52 (1,25-1,86)	< 0,001
Tabaquismo	0,96 (0,73-1,27)	0,78
Hipercolesterolemia	1,60 (1,33-1,93)	< 0,001
Presión arterial sistólica	1,00 (0,99-1,01)	0,61

\* FG estimado mediante la ecuación abreviada del estudio Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)<sup>10</sup>.

Tabla V. Utilización de fármacos cardioprotectores o nefroprotectores en los pacientes con y sin insuficiencia renal (FGe \* < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y FGE\*  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)

	FGE* < 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	FGE* $\geq 60$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	OR (IC 95%); p
N	691	1.439	
Número de fármacos antihipertensivos	1,61 $\pm$ 0,78	1,49 $\pm$ 1,15	0,021
IECA o ARAlI n (%)	419 (60,6)	887 (61,6)	0,96 (0,80-1,15); 0,65
Betabloqueantes n (%)	85 (12,3)	210 (14,6)	0,82 (0,63-1,07); 0,15
Estatinas n (%)	299 (43,3)	557 (38,7)	1,21 (1,01-1,45); 0,04
Antiagregantes plaquetarios n (%)	197 (28,5)	325 (24,5)	1,23 (1,01-1,51), 0,04

FGe, filtrado glomerular estimado; IECA, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina II; ARAlI, antagonistas de los receptores de la angiotensina II.

\* FG estimado mediante la ecuación abreviada del estudio Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)<sup>10</sup>.

## DISCUSIÓN

Este estudio es el primero publicado en nuestro país que demuestra que la insuficiencia renal es un factor de riesgo independiente para la enfermedad cardiovascular en pacientes con HTA esencial seguidos en Atención Primaria. Otros estudios en España habían analizado la prevalencia de insuficiencia renal en enfermos con HTA esencial<sup>15,16</sup> pero no se estudió el posible nexo entre el descenso de la función renal y el riesgo cardiovascular. En el presente trabajo se comprueba que en pacientes hipertensos esenciales incluso disminuciones ligeras de la función renal se acompañan de un mayor riesgo vascular y que la relación entre el descenso del FG y la comorbilidad vascular fue progresivamente creciente desde valores inferiores a 75 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> tal como se ha citado en otros estudios<sup>17</sup>.

Diversos análisis post hoc realizados en los últimos 5 años y basados en datos de los grandes estudios epidemiológicos en pacientes de alto riesgo<sup>17-21</sup> y en algún estudio poblacional como el del área de San Francisco en California<sup>22</sup>, han demostrado que la insuficiencia renal definida por un FG estimado < 60 ml/min es un factor de riesgo cardiovascular independiente y tan poderoso como otros factores bien reconocidos como la diabetes, la PA sistólica o la hipertrofia de ventrículo izquierdo. No se conocen bien los mecanismos por los que la insuficiencia renal puede favorecer la enfermedad cardiovascular, pero es un hecho bien demostrado que los factores de riesgo para ambos procesos son comunes (edad, diabetes, HTA, hipercolesterolemia y tabaquismo) y que alguno de los factores específicos de la insuficiencia renal tales como la anemia y la alteración del metabolismo fosfocálcico también promueven la

enfermedad vascular<sup>23</sup>. En los últimos años la enfermedad renal crónica tiende a considerarse como un proceso «vasculopático» en el que, de modo similar a la diabetes, se produce una agregación de factores de riesgo vascular.

Los estudios que han analizado la relación entre función renal y morbimortalidad cardiovascular en la población hipertensa son escasos. En el estudio PIUMA<sup>2</sup> y en el Syst-China<sup>3</sup> se demostró que la concentración de creatinina sérica fue un marcador independiente de riesgo cardiovascular. Al igual que en nuestro estudio, Ruilope y cols.<sup>1</sup> verificaron en el estudio HOT que los pacientes con FG < 60 ml/min tenían una PA sistólica más alta, edad más avanzada, predominio del sexo femenino y una mayor prevalencia de infarto de miocardio e ictus. Poco después Leoncini y cols.<sup>11</sup> en un estudio con 358 casos de hipertensos jóvenes (edad media 47 años) no tratados, verificaron que el 18% tenían un filtrado menor de 60 ml/min. La disfunción renal se relacionó con la edad, nivel de PA, cifra de colesterol LDL y consumo de tabaco. Estos mismos autores en un trabajo posterior que incluyó 957 pacientes nunca tratados, comprobaron que la función renal estimada por la fórmula de Cockcroft-Gault guardaba una relación inversa con la cifra de PA sistólica y LDL colesterol, y que en los pacientes con el quintil más bajo de FG había una mayor prevalencia de hipertrofia de ventrículo izquierdo<sup>24</sup>. Muy recientemente, Hailpern y cols.<sup>25</sup> comprobaron en un estudio prospectivo con 9.929 hipertensos seguidos durante 9,6 años que existía una relación inversa entre el FG estimado y la mortalidad por cardiopatía isquémica.

La población hipertensa constituye un importante peso asistencial en las consultas de Atención Primaria. La presencia de enfermedad renal manifestada por disminución del FG o por la presencia de microalbuminuria supone un riesgo vascular añadido. En el presente estudio se comprueba, de forma similar a los trabajos descritos, que los sujetos hipertensos con insuficiencia renal tenían mayor edad, PA sistólica más alta y mayor prevalencia de diabetes. Estos tres epígrafes son importantes factores de riesgo y podrían explicar por sí mismos el mayor porcentaje de enfermedad vascular. Sin embargo, en el modelo de regresión logística que incluyó estos y otros factores de riesgo se observó que la insuficiencia renal fue un factor independiente de morbilidad cardiovascular.

Ha sido repetidas veces citado que la concentración de creatinina sérica es una prueba inadecuada para medir la función renal sobre todo en la población anciana<sup>26</sup>. Es preferible determinar la función renal mediante el FG estimado por la ecuación abre-

viada del MDRD o por la fórmula de Cockcroft-Gault ajustada para la superficie corporal<sup>8</sup>. Los análisis de datos se calcularon utilizando ambas fórmulas, pero se prefirió la del MDRD por parecer algo más precisa y haber sido recomendada en pacientes de edad avanzada como los de nuestra muestra<sup>27,28</sup>. Además, su puesta en práctica es más fácil ya que su determinación puede hacerse de forma automática en los laboratorios de bioquímica clínica al no ser necesario conocer el peso del paciente. Aun así, se hizo una comparación entre ambos métodos usando el coeficiente de correlación intraclass (CCI) para ver su grado de ajuste. Los resultados mostraron que ambos métodos tenían un valor del CCI próximo a 0,9 lo que indica un ajuste excelente y, teóricamente, no debería haber diferencias al usar uno u otro método. Al igual que en otros estudios<sup>1,18</sup> encontramos prevalencias de insuficiencia renal superiores a las obtenidas utilizando la cifra de creatinina sérica, 34,5 y 32,4% con las fórmulas de Cockcroft-Gault y del MDRD respectivamente y 19,8% con los valores de la creatinina. Estas prevalencias son más altas que las descritas en estudios poblacionales<sup>22,29</sup> pero en éstos la edad media era mucho más baja. En el estudio de Olivares y cols.<sup>16</sup> realizado en nuestro país con una muestra de 2.249 hipertensos con una edad media de 69,5 años se encontraron prevalencias ligeramente superiores, el 40,4% de sus pacientes presentaron un FG < 60 ml/min (Cockcroft-Gault no corregido para 1,73 m<sup>2</sup> de superficie corporal). Las diferencias que aparecen entre las prevalencias usando la concentración de la creatinina sérica y las fórmulas estandarizadas dan idea del importante número de individuos que presentan una insuficiencia renal oculta, con las implicaciones que ello tiene en el manejo clínico de estos pacientes<sup>30</sup>. Esta diferencia ya ha sido referida en un estudio realizado en nuestro país en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, subrayando sus autores la necesidad de utilizar este tipo de fórmulas estandarizadas en Atención Primaria<sup>31</sup>.

El mayor número de fármacos antihipertensivos utilizados en los pacientes con FG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> podría estar justificado por la presencia de un mayor porcentaje de enfermedad cardiovascular y también porque el control de la PA (sobre todo el componente sistólico) es más difícil en pacientes de edad más avanzada. Las mismas razones pueden apuntarse para el uso de estatinas y de antiagregantes plaquetarios. Sin embargo, sorprende la escasa utilización de fármacos cardioprotectores como los betabloqueantes y la ausencia de diferencias entre los pacientes con y sin insuficiencia renal en el uso de agentes específicamente renoprotectores como son los bloqueantes del sistema renina-angiotensina<sup>32</sup>.

Nuestro estudio contiene algunas limitaciones que deben ser señaladas. El elevado número de observadores participantes puede favorecer la existencia de errores en la recogida de los datos; sin embargo, el gran tamaño de la muestra contribuye a aminorar la importancia de este hecho. La otra limitación reside en que no se centralizó la determinación de la creatinina sérica en un solo laboratorio lo que puede introducir un cierto grado de variabilidad, pero dado que su técnica de determinación (reacción cinética de Jaffé) está bien estandarizada es probable que esta circunstancia tenga menor relieve. También debe señalarse que la determinación de la función renal mediante las fórmulas indicadas ha sido todavía escasamente testada en individuos como los del presente trabajo con función renal normal o sólo moderadamente disminuida<sup>26</sup>.

En conclusión, el cálculo del FG estimado mediante la utilización de fórmulas estandarizadas debería ser una práctica habitual en las consultas de los médicos que atiendan a enfermos con HTA esencial ya que detecta una población con mayor riesgo, que necesita de un seguimiento y control terapéutico más estricto. Es probable que la insuficiencia renal asociada a la HTA esencial deba ser considerada como un objetivo de prevención secundaria. No obstante, sería necesario realizar estudios longitudinales y prospectivos para confirmar los hallazgos de este estudio transversal.

## APÉNDICE

### Lista de médicos participantes en el estudio FRESHA por orden alfabético:

L. C. Abajo, A. C. Aguado, M. A. Alba, E. Álvaro, J. M. Arche, M. J. Barreda, J. Bayo, A. Benet, J. Blanco, R. Bofill, R. Cervantes, A. Cumplido, J. M. de Eugenio, F. del Moral, V. del Rosario, I. Domingo, D. Domínguez, M. Durán, C. Escudero, J. Farré, M. Fernández Fernández, J. Fernández Torrente, P. Flórez, J. E. Forcada, J. Gabas, V. García Abad, P. García Álvarez, A. García Lerín, J. M. García Polón, V. Gasull, I. Gil, B. González López, V. Guirao, J. A. Hernández, E. Hevia, I. Hortelano, J. Insúa, J. D. Jorques, V. López, E. Llopis, A. Macías, P. Marco, C. Marín, F. Martín, F. Medina, D. Mejías, J. A. Montiu, S. Montserrat, J. M. Navarrete, J. J. Navarro, A. Ortega, J. M. Ortí, C. Pérez Linares, M. Pizarro, B. Poyatos, M. A. Prieto, J. Prieto, J. Rama, J. M. Ramírez, B. Rebes, P. Rey, R. Ribelles, M. Robles, J. Rodríguez, R. Ruiz, E. Sánchez Carrión, I. Sánchez Hernández, S. Suárez, J. P. Tobalina, E. Tortosa, S. Tranche, L. A. Vara, C. Varela, M. D. Vargas, M. T. Ventura, J. C. Zamorano, J. F. Zuazagoitia.

## BIBLIOGRAFÍA

- Ruilope LM, Salvetti A, Jamerson K, Hansson L, Warnold I, Wedel H y cols.: Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the hypertension optimal treatment (HOT) study. *J Am Soc Nephrol* 12: 218-25, 2001.
- Schillaci G, Reboldi G, Verdecchia P: High-normal serum creatinine concentration is a predictor of cardiovascular risk in essential hypertension (The PIUMA Study). *Arch Intern Med* 161: 886-91, 2001.
- Wang JG, Staessen JA, Fagard RH, Birkenhäger WH, Gong L, Liu L y cols.: Prognostic significance of serum creatinine and uric acid in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. *Hypertension* 37: 1069-74, 2001.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL y cols.: Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 42: 1206-52, 2003.
- Gorostidi M, Marín R: Nefropatía vascular. Concepto y significado. *Epidemiología. Hipertensión arterial esencial e insuficiencia renal. Nefrosclerosis, nefropatía isquémica o aterosclerótica. Nefrología* 24 (Supl. 6): 73-83, 2004.
- Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL y cols.: 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* 108: 2154-69, 2003.
- National Kidney Foundation Guideline. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 39 (Supl. 1): S1-S266, 2002.
- Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW y cols.: National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 139: 137-47, 2003.
- Cockcroft DW, Gault MH: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 16: 31-41, 1976.
- Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D: A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease study group. *Ann Intern Med* 130: 461-70, 1999.
- Leoncini G, Viazzi F, Parodi D, Vettoretti S, Ratto E, Ravera M y cols.: Mild renal dysfunction and subclinical cardiovascular damage in primary hypertension. *Hypertension* 42: 14-8, 2003.
- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 27 (Supl. 1): S5-10, 2004.
- Marín R, De la Sierra A, Armario P, Banegas JR, Campo C, Gorostidi M: Guía sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial en España. *Med Clin (Barc)* 125: 24-34, 2005.
- DuBois D, DuBois EF: A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Intern Med* 17: 863-71, 1916.
- Aranda P, Ruilope LM, Marín R, Aljama P, Luque M: Estudio transversal sobre prevalencia de insuficiencia renal en la hipertensión arterial esencial. Estudio Laennec. *Nefrología* 15: 134-40, 1995.
- Olivares J, Guillén F, Sánchez JJ, Morales FJ: Influencia de la presión arterial y la edad en la función renal. Estudio «Cuidar el riñón». *Nefrología* 23: 137-44, 2003.
- Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ, Solomon SD, Kober L, Rouleau JL y cols.: Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med* 351: 1285-95, 2004.



P. HERRERO y cols.

18. Mann JF, Gerstein HC, Pogue J, Bosch J, Yusuf S: Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: The HOPE randomized trial. *Ann Intern Med* 134: 629-36, 2001.
19. Weiner DE, Tighiouart H, Stark PC, Amin MG, MacLeod B, Grifith JL y cols.: Kidney disease as a risk factor to recurrent cardiovascular disease and mortality. *Am J Kidney Dis* 44: 198-206, 2004.
20. Ronald MA, Kostense PJ, Bos G, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ y cols.: Mild renal insufficiency is associated with increased cardiovascular mortality: HOORN Study. *Kidney Int* 62: 1402-7, 2002.
21. Shlipak MG, Fried LF, Cushman M, Manolio TA, Peterson D, Stehman-Breen C y cols.: Cardiovascular mortality risk in chronic kidney disease: comparison of traditional and novel risk factors. *JAMA* 293: 1737-45, 2005.
22. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C: Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalisation. *N Engl J Med* 351: 1296-305, 2004.
23. Clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 45 (Supl. 3): S1-S153, 2005.
24. Leoncini G, Viazzi F, Parodi D, Ratto E, Vettoretti S, Vaccaro V, y cols.: Creatinine clearance and signs of end-organ damage in primary hypertension. *J Hum Hypertens* 18: 511-6, 2004.
25. Hailpern SM, Cohen HW, Alderman MH: Renal dysfunction and ischemic heart disease mortality in a hypertensive population. *J Hypertens* 23: 1809-16, 2005.
26. Swedko PJ, Clark HD, Paramsothy K, Akbari A: Serum creatinine is an inadequate screening test for renal failure in elderly patients. *Arch Intern Med* 163: 356-60, 2003.
27. Froissart M, Rossert J, Jacquot C, Paillard M, Houillier P: Predictive performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations for estimating renal function. *J Am Soc Nephrol* 16: 763-73, 2005.
28. Verhave JC, Fesler P, Ribstein J, du Cailar G, Mimran A: Estimation of renal function in subjects with normal serum creatinine levels: influence of age and body mass index. *Am J Kidney Dis* 46: 233-41, 2005.
29. Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS: Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adults US population: third national health and nutrition examination survey. *Am J Kidney Dis* 41: 1-12, 2003.
30. Gallego E, Lopez A, Lorenzo I, Lopez E, Llamas F, Illescas ML y cols.: Referencia precoz y tardía al nefrólogo; su influencia en la morbimortalidad en hemodiálisis. *Nefrología* 23: 234-42, 2003.
31. Tranche S, Riesgo A, Marín R, Díaz González G, García Fernández A: Prevalencia de insuficiencia renal «oculta» en población diabética tipo 2. *Aten Primaria* 35: 359-64, 2005.
32. Gorostidi M, Marín R: Tratamiento de la hipertensión arterial en pacientes con insuficiencia renal. Estadios 2 y 3 de la enfermedad renal crónica. *Nefrología* 24 (Supl. 6): 91-100, 2004.