



CAPÍTULO 4

La insuficiencia renal como nuevo factor de riesgo cardiovascular. Riesgo vascular ligado a la microalbuminuria

M. Gorostidi

La elevada morbimortalidad cardiovascular del paciente con enfermedad renal crónica (ERC) en estadios avanzados, sobre todo de aquellos en tratamiento sustitutivo mediante diálisis o trasplante, es un hecho bien conocido. En los últimos años se ha ido describiendo que la ERC está asociada, desde sus estadios iniciales, con la enfermedad vascular sistémica y que ambos trastornos comparten factores de riesgo y mecanismos de progresión. Por un lado, la prevalencia de ERC es elevada entre los pacientes con enfermedades cardiovasculares clásicas y, por otro lado, el riesgo de progresión de la ERC es superior en los pacientes con este tipo de trastornos, lo que ha llevado a proponer que el riñón juega un papel fundamental en la patología vascular y que las manifestaciones de daño renal han de interpretarse como una expresión más de daño vascular. Las evidencias se han ido acumulando de tal forma que en la actualidad se entiende que la ERC, desde los estadios incipientes, constituye un importante factor de riesgo de morbimortalidad total y cardiovascular. En el 7° informe del *Joint National Committee* se incluye a la microalbuminuria y a un filtrado glomerular (FG) estimado mediante fórmulas < 60 ml/min entre los principales factores de riesgo cardiovascular (Tabla 24).

Tabla 24. Principales factores de riesgo cardiovascular según el informe JNC-7

Hipertensión arterial
 Consumo de tabaco, particularmente cigarrillos
 Obesidad, índice de masa corporal ≥ 30 kg/m²
 Sedentarismo
 Dislipemia, LDL-colesterol elevado o HDL-colesterol bajo
 Diabetes
 Microalbuminuria
 Filtrado glomerular estimado < 60 ml/min
 Edad > 55 años en varones y > 65 años en mujeres
 Historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura,
 en varones menores de 55 años o mujeres menores de
 65 años

*JNC-7, 7° informe del Joint National Committee.
 La versión abreviada del JNC-7 ofrece el presente listado en este mismo orden. En la versión completa la colocación cambia al utilizarse el orden alfabético.*

Múltiples estudios de base poblacional o con grupos de pacientes de mayor o menor riesgo cardiovascular han mostrado una relación entre la función renal disminuida, evaluada tanto por cifras elevadas de creatinina sérica como por descensos estimados del aclaramiento de creatinina o del FG, y la morbimortalidad cardiovascular y la mortalidad por cualquier causa.

Igualmente, existen múltiples estudios que han establecido una relación entre la excreción urinaria de albúmina o proteínas, de forma continua desde niveles considerados fisiológicos, y la morbimortalidad cardiovascular y la mortalidad total.

La práctica totalidad de los estudios que avalan estas relaciones son análisis posteriores de bases de datos de proyectos diseñados con otros objetivos. La mayoría de las conclusiones referidas en cada estudio individual tienen un nivel de evidencia C. Sin embargo, la compilación de los múltiples estudios citados otorga un nivel de evidencia superior (B) a las siguientes afirmaciones:

- 1) Una excreción urinaria de albúmina o de proteínas elevada es un factor de riesgo para enfermedad cardiovascular tanto en pacientes con diabetes como sin diabetes.
- 2) Un aclaramiento de creatinina o un FG bajo es un factor de riesgo para enfermedad cardiovascular en pacientes diabéticos y no diabéticos.
- 3) Los pacientes con enfermedad renal crónica, definida como la existencia mantenida de parámetros de daño renal como microalbuminuria o proteinuria o por un FG o aclaramiento de creatinina estimados < 60 ml/min/1,73 m², independientemente de la causa, presentan un riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular incluyendo enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular, arteriopatía periférica e insuficiencia cardíaca.
- 4) Los pacientes con enfermedad renal crónica deben ser considerados como pacientes de alto riesgo cardiovascular en los distintos procesos que conlleven una estratificación de este riesgo.

Bibliografía básica

1. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 32 (suppl 1):S112-S119, 1998.
2. 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: 2154-2169, 2003.
3. Ruilope LM, van Veldhuisen DJ, Ritz E, Lüscher TF: Renal function: the Cinderella of cardiovascular risk profile. *J Am Coll Cardiol* 38: 1782-1787, 2001.
4. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr y cols: The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 289: 2560-2572, 2003.
5. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr y cols: Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. JNC 7 – Complete version. *Circulation* 108: 1206-1252, 2003.
6. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Part 7. Stratification of risk for progression of kidney disease and development of cardiovascular disease. Kidney Disease Outcome Quality Initiative. *Am J Kidney Dis* 39 (2 Suppl 1): S170-S212, 2002.
7. 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: 137-147, 2003.

INTRODUCCIÓN

La visión epidemiológica de la enfermedad renal crónica (ERC) ha experimentado un notable cambio en las dos últimas décadas. Restringida inicialmente a patologías de incidencia baja como las glomerulonefritis, las enfermedades quísticas hereditarias, las nefritis intersticiales y otras, la ERC predominante en la actualidad afecta a un porcentaje significativo de la población debido especialmente al envejecimiento y a dos entidades de alta prevalencia como son la enfermedad vascular y la diabetes. El paciente con afectación renal es atendido por un amplio espectro de especialidades médicas que tratan enfermos en edad adulta y, sobre todo, de edad avanzada. El enfoque del manejo del paciente con ERC también está cambiando desde una perspectiva meramente nefrológica, dirigida fundamentalmente a minimizar la progresión de la insuficiencia renal, a una visión integradora que entiende que las complicaciones cardiovasculares son la primera causa de morbimortalidad en estos pacientes y que la presencia de datos de enfermedad renal constituye, desde sus estadios más precoces, un factor de riesgo cardiovascular añadido^{191,192}.

La elevada morbimortalidad cardiovascular del paciente con estadios avanzados de ERC, sobre todo de aquellos en tratamiento sustitutivo mediante diálisis o trasplante, es un hecho bien conocido. En los últimos años se ha ido estableciendo el conocimiento de que la ERC desde sus estadios iniciales está ligada a la enfermedad vascular sistémica y de que ambos trastornos comparten factores de riesgo y mecanismos de progresión^{4,193}. Por un lado, la prevalencia de afectación renal es más frecuente entre los pacientes con enfermedades cardiovasculares clásicas y, por otro lado, el riesgo renal es superior en los pacientes con este tipo de trastornos lo que ha llevado a proponer que el riñón juega un papel fundamental en la patología vascular y que las manifestaciones de daño renal han de interpretarse como una expresión más de daño vascular¹⁹⁴⁻¹⁹⁹. Las evidencias se han ido acumulando de tal forma que en la actualidad se entiende que la ERC, desde los estadios incipientes, constituye un importante factor de riesgo de morbimortalidad total y cardiovascular^{24,200-202}.

Una publicación reciente sobre el seguimiento de 56.000 personas pertenecientes a una organización de salud norteamericana resulta muy ilustrativa acerca del pronóstico vital y renal ligado a los distintos estadios de la ERC. La incidencia de tratamiento sustitutivo renal en 5 años de seguimiento fue 1,1% para las personas en estadio 2 (FG estimado de 60-89 ml/min/1,73 m² y proteinuria), 1,3% en el caso del

estadio 3 (FG estimado de 30-59 ml/min/1,73 m²) y 19,9% para los individuos en estadio 4 (FG estimado de 15-29 ml/min/1,73 m²). Sin embargo, la mortalidad total fue 19,5%, 24,3% y 45,7% respectivamente (figura 9)²⁰³.

Diversos documentos de consenso recientes han hecho hincapié en la relación entre la ERC y el riesgo cardiovascular. Las guías K/DOQI de la *National Kidney Foundation* han dedicado una parte sustancial de su contenido a este tema²⁶. La *American Heart*

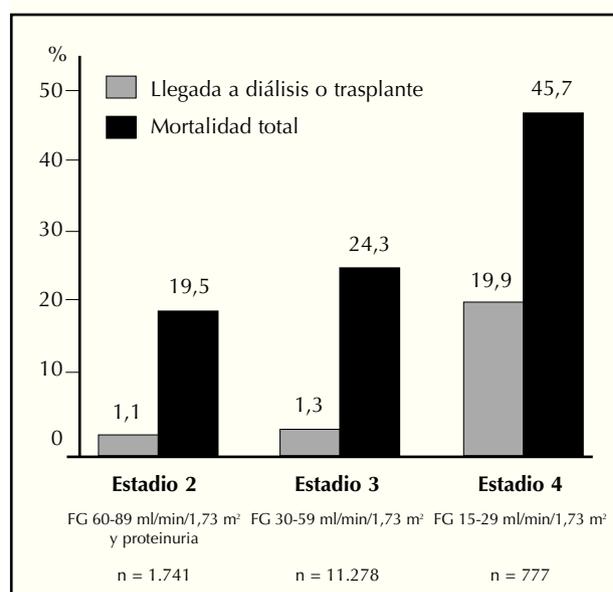


Fig. 9.—Pronóstico renal y vital en 5 años en personas de una organización de salud norteamericana según los estadios basales de enfermedad renal crónica.

La incidencia de muerte de cualquier causa es muy superior a la incidencia de tratamiento renal sustitutivo incluso en personas con un estadio avanzado de enfermedad renal.

FG, filtrado glomerular estimado por la fórmula abreviada del estudio Modification of Diet in Renal Disease.

Basada en los datos de Keith y cols.²⁰³

Association ha publicado recientemente un *Scientific Statement* en el que se analiza ampliamente el papel de la ERC en el desarrollo de la enfermedad vascular²⁴. Las recientes guías sobre el manejo y el tratamiento del paciente con hipertensión arterial (HTA) han incluido a las manifestaciones precoces de daño renal entre los principales factores de riesgo cardiovascular e, incluso, entre las lesiones o enfermedades de órgano diana. Dos de los principales factores de riesgo cardiovascular según el 7º informe del *Joint National Committee* (Tabla 24) son la microalbuminuria y un FG estimado < 60 ml/min. Este mismo

documento incluye a la ERC, definida también como un FG estimado < 60 ml/min, entre las enfermedades de órgano diana de la HTA^{204,205}. En la guía 2003 de las Sociedades Europeas de Hipertensión y Cardiología el aumento ligero de la creatinina sérica (de 1,3 a 1,5 mg/dl en varones y de 1,2 a 1,4 mg/dl en mujeres) y la microalbuminuria se incluyen entre las lesiones de órgano diana. Esta guía establece el diagnóstico de enfermedad renal como condición clínica asociada cuando la creatinina sérica es > 1,5 mg/dl en varones o > 1,4 mg/dl en mujeres o cuando la proteinuria es > 300 mg/24 h²⁰⁶. La última guía conjunta de la Organización Mundial de la Salud y la Sociedad Internacional de Hipertensión incluye la microalbuminuria entre las lesiones de órgano diana y la enfermedad renal, definida de la misma forma que en las citadas guías europeas, entre las condiciones clínicas asociadas³³. En la Tabla 25 se resumen estos datos.

En el presente artículo se revisan los estudios que han descrito el riesgo vital y cardiovascular asociado a la IRC en estadios anteriores al tratamiento sustitutivo y a la excreción urinaria de proteínas tanto en el rango de la microalbuminuria como en el rango de la proteinuria clásica. En todos los casos se distinguirán los estudios realizados en población general de los llevados a cabo en pacientes con determinadas patologías con un riesgo basal elevado, como son la HTA, la diabetes y las enfermedades cardiovasculares establecidas.

RIESGO CARDIOVASCULAR ASOCIADO A INSUFICIENCIA RENAL

Estudios en población general

Los principales estudios que han establecido una relación entre los estadios más precoces de la insuficiencia renal y un peor pronóstico global se exponen en la Tabla 26.

El *Framingham Heart Study* publicó en 1999 dos análisis de una muestra de 6.233 personas, de 54 años de edad media inicial y de raza predominantemente caucasiana, referentes a la prevalencia poblacional de insuficiencia renal y a la incidencia de complicaciones cardiovasculares y muerte en una cohorte con “insuficiencia renal leve”. La definición de “insuficiencia renal leve” se basó en unos valores de creatinina sérica entre 1,5 y 3 mg/dl en los varones y entre 1,4 y 3 mg/dl en las mujeres tras describir que el percentil 95 de los niveles de creatinina sérica en individuos sin enfermedad renal conocida, HTA ni diabetes se situaba en 1,5 mg/dl y 1,4 mg/dl para varones y mujeres respectivamente. La prevalencia de

Tabla 25. Datos de afectación renal en la valoración del paciente y en la estratificación del riesgo cardiovascular según las distintas guías sobre el manejo de la hipertensión arterial

JNC-7	
Como principales factores de riesgo cardiovascular	Como daño de órgano diana
FG estimado < 60 ml/min Microalbuminuria	Enfermedad renal crónica definida por un FG estimado < 60 ml/min o por una albuminuria > 300 mg/24 h o > 200 mg/g de creatinina
ESH-ESC 2003	
Como daño de órgano diana	Como condición clínica asociada
Aumento ligero de la creatinina sérica (de 1,3 a 1,5 mg/dl en varones y de 1,2 a 1,4 mg/dl en mujeres) Microalbuminuria (30-300 mg/24 h o cociente albúmina/creatinina ≥ 22 mg/g en varones o ≥ 31 mg/g en mujeres)	Enfermedad renal definida por una creatinina sérica > 1,5 mg/dl en varones o > 1,4 mg/dl en mujeres o por una proteinuria > 300 mg/24 h
WHO/ISH 2003	
Como daño de órgano diana	Como condición clínica asociada
Microalbuminuria (20-300 mg/24 h)	Enfermedad renal definida por una creatinina sérica > 1,5 mg/dl en varones o > 1,4 mg/dl en mujeres o por una albuminuria > 300 mg/24 h

ESH-ESC, European Society of Hypertension–European Society of Cardiology²⁰⁶; JNC-7, 7^o informe del Joint National Committee^{204,205}; WHO/ISH, World Health Organization/International Society of Hypertension³³.

insuficiencia renal fue 8,7% en varones y 8% en mujeres y se relacionó positivamente con la edad, la HTA, la diabetes y la enfermedad cardiovascular²⁰⁷. Las prevalencias de enfermedad cardiovascular global, de enfermedad coronaria, de insuficiencia cardíaca y de los factores de riesgo clásicos fueron más elevadas en los casos con insuficiencia renal. El seguimiento durante 15 años evidenció que los varones con insuficiencia renal mostraron una tendencia hacia un mayor riesgo de eventos cardiovasculares (riesgo relativo 1,17; IC 95% 0,88-1,57) y una mortalidad total más elevada (riesgo relativo 1,42; IC 95% 1,12-1,79) con respecto al grupo control sin insuficiencia renal y tras los correspondientes ajustes por edad y por otras variables. Sin embargo, este fenómeno no se observó en las mujeres²⁰⁸.

La morbimortalidad asociada a la insuficiencia renal leve-moderada también ha sido evaluada en la población de las dos primeras ediciones de la *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES).

LA ENFERMEDAD RENAL COMO NUEVO FACTOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Tabla 26. Principales estudios sobre la insuficiencia renal como factor de riesgo cardiovascular y de muerte en población general

Primer autor, año, ref.	N	Características básicas del estudio	Conclusiones principales
Fried, 1998 ²¹³	5.201	Datos del <i>Cardiovascular Health Study</i> sobre factores de riesgo en personas de edad > 65 años	Riesgo aumentado de mortalidad total en las personas con creatinina > 1,2 mg/dl independiente de otros factores
Culleton, 1999 ^{207,208}	6.233	Datos del estudio de Framingham Insuficiencia renal ligera definida por creatinina 1,5-3 mg/dl en varones y 1,4-3 mg/dl en mujeres	Riesgo aumentado de mortalidad total y morbilidad cardiovascular en varones pero no en mujeres
Garg, 2002 ²⁰⁹	2.352	Datos de la NHANES I Insuficiencia renal moderada definida por creatinina 1,34-1,95 mg/dl en varones y 1,14-1,6 mg/dl en mujeres (correspondientes a FG estimado de 30 a 60 ml/min/1,73 m ²)	Riesgo aumentado de mortalidad total y cardiovascular pero no independiente de factores de riesgo clásico
Muntner, 2002 ²¹⁰	6.534	Datos de la NHANES II Comparación del pronóstico de casos con FG estimado < 70 ml/min/1,73 m ² (fórmula abreviada del estudio MDRD) con el de casos con ≥ 90 ml/min/1,73 m ²	Riesgo aumentado de mortalidad total y cardiovascular independiente de otros factores
Henry, 2002 ²¹¹	631	Datos del estudio Hoorn Comparación del pronóstico relacionado con la función renal evaluada por creatinina, CCr estimado por fórmula de Cockcroft-Gault y FG estimado por fórmula abreviada del estudio MDRD	Riesgo aumentado de mortalidad total y cardiovascular detectable para cada aumento de 0,05 mg/dl en la creatinina y para cada descenso de 5 ml/min/1,73 m ² en el FG o CCr estimados
Abramson, 2003 ²¹²	13.716	Datos del estudio ARIC Comparación del riesgo de ictus según la función renal estimada por CCr calculado por fórmula de Cockcroft-Gault	Riesgo aumentado de ictus en los individuos con CCr estimado < 60 ml/min independiente de otros factores y potenciado por la presencia de anemia
Manjunath, 2003 ²¹⁴ Fried, 2003 ²¹⁵ Shlipak, 2004 ²¹⁶	5.201	Análisis posteriores del <i>Cardiovascular Health Study</i> sobre factores de riesgo en personas de edad > 65 años.	Riesgo aumentado de mortalidad total y morbilidad cardiovascular detectable con cada descenso en 10 ml/min/1,73 m ² en el FG estimado por fórmula abreviada del estudio MDRD
Keith, 2004 ²⁰³	27.998	Estudio sobre el pronóstico vital y renal de personas con un FG < 90 ml/min/1,73 m ² estimado por fórmula abreviada del estudio MDRD	Riesgo aumentado de mortalidad total en cada descenso en los estadios NKF de la enfermedad renal crónica; el pronóstico vital ligado a estos estadios es mucho más desfavorable que el pronóstico renal

ARIC, Atherosclerosis Risk in Communities Study; CCr, aclaramiento de creatinina; FG, filtrado glomerular; MDRD, Modification of Diet in Renal Disease; NHANES, National Health and Nutrition Examination Survey; NKF, National Kidney Foundation.

Garg y cols. analizaron estas variables en 2.352 personas, sin enfermedad cardiovascular en el inicio del seguimiento, procedentes de la NHANES I. Los casos con insuficiencia renal moderada, definida por unos valores de creatinina sérica de 1,34 a 1,95 mg/dl en los varones y de 1,14 a 1,60 mg/dl en las mujeres, correspondientes a un FG de 30 a 60 ml/min/1,73 m², presentaron un riesgo elevado de muerte tanto de origen cardiovascular como de cualquier causa en comparación con los sujetos con una función renal más conservada. Sin embargo, este riesgo no se pudo independizar del ocasionado por factores de riesgo cardiovascu-

lar clásicos como la diabetes, la HTA, la dislipemia, el tabaquismo o la hipertrofia ventricular izquierda²⁰⁹. Muntner y cols. analizaron los datos de 6.534 personas de 30 a 74 años de edad incluidas en la NHANES II según el FG basal estimado por la fórmula abreviada del estudio *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD). El pronóstico cardiovascular y vital de los sujetos con un FG < 70 ml/min/1,73 m² fue peor que el de los sujetos con un FG ≥ 90 ml/min/1,73 m² con unos riesgos relativos de muerte de origen cardiovascular de 1,68 (IC 95% 1,33-2,13) y de muerte por cualquier causa de 1,51 (IC 95% 1,19-1,91)²¹⁰.

El estudio Hoorn es un proyecto poblacional holandés de seguimiento de cohortes según la tolerancia a la glucosa y otros factores de riesgo cardiovascular. Los sujetos sometidos a observación, de raza caucasiana, tenían una edad entre 50 y 75 años cuando se inició el seguimiento. Henry y cols. analizaron la mortalidad total y cardiovascular según la situación inicial de la función renal medida tanto por la creatinina sérica como por el aclaramiento de creatinina estimado por la fórmula de Cockcroft-Gault y por el FG estimado por la ecuación del MDRD en una muestra de 631 individuos. Durante los 10,2 años de seguimiento medio se observó un aumento del riesgo de muerte de origen cardiovascular y por cualquier causa asociado con el grado de función renal de forma continua, de tal manera que para cada incremento en la creatinina sérica de 5 mmol/L (aproximadamente 0,05 mg/dl) y para cada disminución del aclaramiento de creatinina estimado o del FG estimado de 5 ml/min/1,73 m² se evidenció un peor pronóstico. Aunque los autores reconocieron que la muestra era pequeña para dilucidar sobre la existencia de un valor umbral de función renal por debajo del cual el riesgo de muerte aumente de forma brusca, se observó una evolución especialmente desfavorable de los casos correspondientes al tercil inferior del FG estimado que correspondió a cifras $\leq 63,4$ ml/min/1,73 m² ²¹¹.

En el *Atherosclerosis Risk in Communities Study* (ARIC) también se evaluó la morbimortalidad cardiovascular, en concreto por accidente cerebrovascular, relacionada con la presencia de enfermedad renal. Un aclaramiento de creatinina, estimado mediante la fórmula de Cockcroft-Gault, < 60 ml/min se utilizó para definir la enfermedad renal. La edad media inicial de los 13.716 participantes en el estudio fue 54,1 años y el tiempo medio de observación fue 9 años. Los individuos con enfermedad renal presentaron un riesgo elevado de ictus que fue independiente de otros factores predictores de enfermedad cerebrovascular (riesgo relativo ajustado 1,81; IC 95% 1,26-2,20). Este riesgo se hizo especialmente patente en los casos con enfermedad renal y anemia (riesgo relativo ajustado 5,43; IC 95% 2,04-14,41), lo que podría relacionarse con una mayor duración o con una mayor gravedad de la enfermedad renal ²¹².

El *Cardiovascular Health Study* constituye otra fuente de información sobre el pronóstico asociado al nivel de función renal. Este estudio se diseñó para determinar los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en adultos de edad avanzada, mayores de 65 años. En el primer análisis, tras 5 años de observación, se comunicó que la creatinina sérica elevada, definida por un valor $> 1,2$ mg/dl, era una de las

variables asociadas de forma independiente con la mortalidad ²¹³. Estos resultados se han corroborado en análisis posteriores y también cuando la función renal se valoró mediante la estimación del FG: cada 10 ml/min/1,73 m² de descenso en el FG se observó una elevación del riesgo de eventos cardiovasculares (riesgo relativo ajustado 1,05, IC 95% 1,02-1,09), tanto *de novo* como recurrentes, y de muerte por cualquier causa (riesgo relativo ajustado 1,06; IC 95% 1,00-1,12) ²¹⁴⁻²¹⁶.

En resumen, diversos estudios de base poblacional han mostrado una relación entre la función renal disminuida, evaluada tanto por cifras de creatinina sérica como aclaramiento de creatinina o por FG estimados, y la morbimortalidad cardiovascular y la mortalidad por cualquier causa. La principal limitación de la mayoría de estos estudios es que son análisis posteriores de bases de datos desarrolladas con otros objetivos. Sin embargo, el gran número de individuos analizados y la calidad del diseño de los estudios originales otorgan un alto nivel de evidencia a la relación entre la función renal disminuida y la morbimortalidad en la población general.

Estudios en pacientes con hipertensión arterial

En la Tabla 27 se resumen los principales estudios que se comentarán en este apartado. El riesgo cardiovascular ligado a la insuficiencia renal asociada a la HTA ya fue valorado en algunos estudios clásicos. En el *Hypertension Detection and Follow-up Program* (HDFP) un nivel de creatinina sérica inicial $> 1,7$ mg/dl fue un factor predictivo importante de enfermedad cardiovascular y de mortalidad ²¹⁷. En el *Multiple Risk Factor Intervention Trial* (MRFIT) el valor de la creatinina sérica basal no influyó en el pronóstico, pero se observó que los pacientes que presentaron un deterioro de la misma durante el seguimiento sufrieron una incidencia mayor de enfermedad coronaria y de muerte por cualquier causa ²¹⁸. También se ha descrito que los valores normal-altos de creatinina sérica constituyen un importante factor de riesgo. En el estudio *Progetto Ipertensione Umbria Monitoraggio Ambulatoriale* (PIUMA) se evaluó, de forma prospectiva, la evolución de pacientes hipertensos sin antecedentes de enfermedades cardiovasculares y con unos valores basales de creatinina etiquetados como normales ($< 1,5$ mg/dl en varones y $< 1,4$ mg/dl en mujeres). La incidencia de complicaciones cardiovasculares aumentó progresivamente desde el primer cuartil de la distribución de la creatinina hasta el último. Los autores concluyeron que la concentración de creatinina, aun dentro del rango de la normalidad, es un

Tabla 27. Principales estudios sobre la insuficiencia renal como factor de riesgo cardiovascular y de muerte en pacientes con hipertensión arterial

Primer autor, año, ref.	N	Características básicas del estudio	Conclusiones principales
Shulman, 1989 ²¹⁷	10.940	Datos del estudio HDFP	Riesgo aumentado de mortalidad total en los pacientes con creatinina $\geq 1,7$ mg/dl
Flack, 1993 ²¹⁸	5.524	Datos del estudio MRFIT	La creatinina basal no fue un predictor de morbimortalidad pero sí su aumento durante el seguimiento
Pahor, 1998 ²²⁵	4.336	Datos del estudio SHEP	Aumento del riesgo cardiovascular relacionado con la creatinina basal desde los niveles más bajos entre 0,4 y 0,9 mg/dl
Schillaci, 2001 ²¹⁹	1.829	Datos del estudio PIUMA con pacientes sin enfermedad cardiovascular y creatinina basal normal (varones $<1,5$ mg/dl y mujeres $<1,4$ mg/dl)	Aumento del riesgo cardiovascular relacionado con la creatinina basal desde el cuartil inferior
Zanchetti, 2001 ²²¹	18.790	Datos del estudio HOT	Riesgo aumentado de mortalidad total y morbimortalidad cardiovascular en los pacientes con creatinina $> 1,7$ mg/dl; riesgo superior al ocasionado por factores de riesgo clásicos
Ruilope, 2001 ⁷	18.597	Datos del estudio HOT	Riesgo aumentado de mortalidad total y morbimortalidad cardiovascular en los pacientes con creatinina $> 1,5$ mg/dl o con un aclaramiento estimado por fórmula de Cockcroft-Gault ≤ 60 ml/min
Wang, 2002 ²²⁶	1.880	Datos del estudio Syst-China	Riesgo aumentado de mortalidad total y morbimortalidad cardiovascular detectado para cada aumento de 0,22 mg/dl en la creatinina basal desde el cuartil más bajo $\leq 0,87$ mg/dl
de Leeuw, 2002 ²²⁷	4.695	Datos del estudio Syst-Eur	Riesgo aumentado de mortalidad total y morbimortalidad cardiovascular detectado para cada aumento de 0,22 mg/dl en la creatinina basal desde el quintil más bajo $\leq 0,79$ mg/dl
Segura, 2004 ²²⁸	281	Análisis retrospectivo de una cohorte de pacientes hipertensos con CCr inicial >90 ml/min/1,73 m ² y 13 años de seguimiento	Riesgo aumentado de eventos cardiovasculares en los pacientes que sufren deterioro significativo de la función renal definido por un descenso del CCr a niveles < 60 ml/min/1,73 m ²

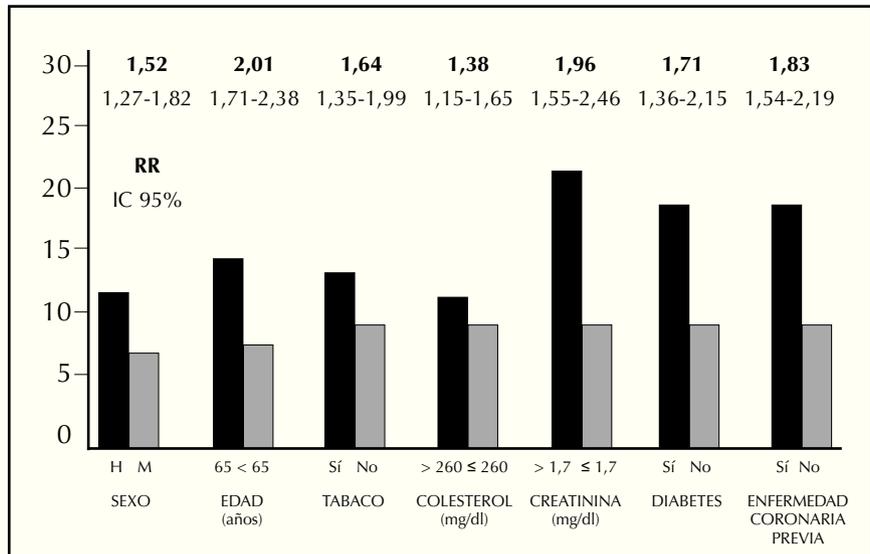
HDFP, Hypertension Detection and Follow-up Program; MRFIT, Multiple Risk Factor Intervention Trial; SHEP, Systolic Hypertension in the Elderly Program; PIUMA, Progetto Ipertensione Umbria Monitoraggio Ambulatoriale; HOT, Hypertension Optimal Treatment; Syst-China; Systolic Hypertension in China; Syst-Eur, Systolic Hypertension in Europe; CCr, aclaramiento de creatinina.

predictor independiente de morbimortalidad cardiovascular²¹⁹.

El número de ensayos recientes que aportan datos en este sentido es creciente. El estudio *Hypertension Optimal Treatment* (HOT) se diseñó para evaluar el efecto en la morbimortalidad del control más o menos estricto de la presión arterial (PA) e incluyó a 18.790 pacientes con HTA²²⁰. Zanchetti y cols. analizaron la influencia de la presencia o ausencia de una serie de factores de riesgo en la evolución de los pacientes. La presencia de insuficiencia renal, definida por una creatinina sérica mayor de 1,7 mg/dl, ocasionó un riesgo relativo de eventos vasculares, de muerte de origen cardiovascular y de mortalidad total especialmente elevado. En el caso de los eventos cardiovasculares

principales este riesgo relativo (1,96; IC 95% 1,55-2,46) fue superior al ocasionado por factores de riesgo clásicos como el consumo de tabaco, la diabetes, la hipercolesterolemia o el sexo masculino o por situaciones de riesgo muy elevado como la existencia de enfermedad coronaria previa (Figura 10)²²¹. Ruilope y cols. realizaron un análisis similar con definiciones menos restrictivas de insuficiencia renal utilizando un umbral inferior de creatinina sérica ($> 1,5$ mg/dl) o un aclaramiento de creatinina estimado por la fórmula de Cockcroft-Gault ≤ 60 ml/min: 470 pacientes (2,5%) presentaron una creatinina sérica basal $> 1,5$ mg/dl y 2.821 pacientes (15,2%) un aclaramiento de creatinina estimado ≤ 60 ml/min. Los pacientes con creatinina sérica $> 1,5$ mg/dl sufrieron un mayor riesgo relati-

Fig. 10.—Incidencia de eventos cardiovasculares por 1.000 pacientes/año según la presencia (columnas negras) o ausencia (columnas grises) de determinados factores de riesgo en los pacientes incluidos en el estudio HOT. El riesgo relativo ocasionado por la presencia de insuficiencia renal fue superior al conferido por factores de riesgo cardiovascular clásicos como el sexo masculino, el tabaquismo, la diabetes, la hipercolesterolemia e, incluso, el antecedente personal de enfermedad coronaria.
HOT, Hypertension Optimal Treatment. Zanchetti y cols.²²¹, con permiso.



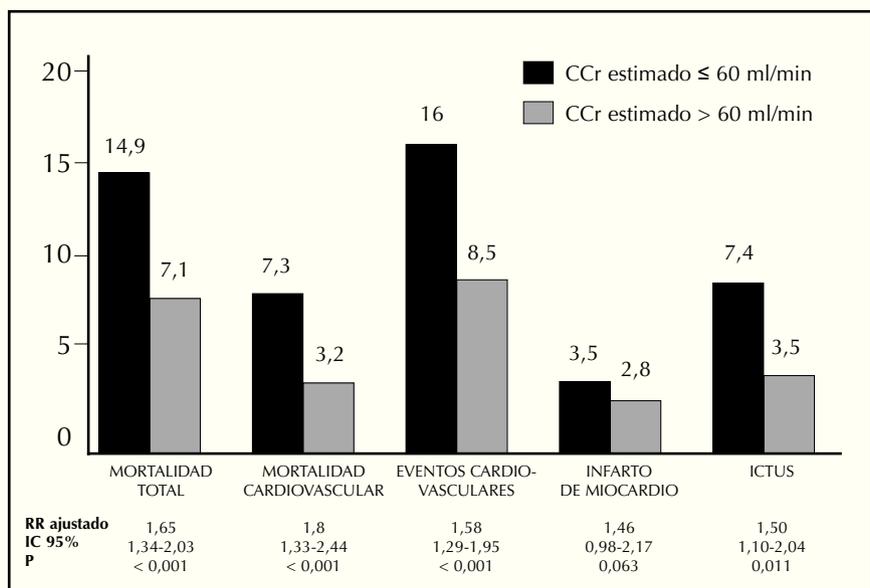
vo de mortalidad total, mortalidad cardiovascular y de eventos cardiovasculares principales que los pacientes con cifras menores. Los pacientes con una aclaramiento de creatinina estimado ≤ 60 ml/min, aunque con menor intensidad, también sufrieron un mayor riesgo de muerte y de complicaciones cardiovasculares, como se ilustra en la Figura 11⁷.

De los estudios básicos sobre el tratamiento de la HTA sistólica aislada, *Systolic Hypertension in the Elderly Program* (SHEP), *Systolic Hypertension in Europe* (Syst-Eur) y *Systolic Hypertension in China*

(Syst-China)²²²⁻²²⁴, también se han publicado análisis posteriores con datos referentes al pronóstico relacionado con el grado de función renal. En todos los casos se ha descrito un efecto desfavorable sobre la morbimortalidad de los niveles más elevados de creatinina sérica aun dentro de los límites considerados normales²²⁵⁻²²⁷.

Un estudio retrospectivo reciente añade que los pacientes hipertensos que durante el seguimiento presentan un deterioro significativo de la función renal, presumiblemente secundario a nefroangioes-

Fig. 11.—Incidencia de mortalidad total y cardiovascular y de morbilidad cardiovascular por 1.000 pacientes/año y riesgos relativos según el aclaramiento de creatinina basal estimado por fórmula de Cockcroft-Gault en los pacientes incluidos en el estudio HOT. CCr, aclaramiento de creatinina; HOT, Hypertension Optimal Treatment; RR, riesgo relativo. Ruilope y cols.⁷



clerosis, sufrieron un riesgo especial de eventos cardiovasculares²²⁸.

En resumen, en la mayoría de los ensayos clínicos sobre tratamiento farmacológico de la HTA se ha analizado la relación entre una función renal disminuida, evaluada tanto por cifras de creatinina sérica como aclaramiento de creatinina estimado, y la morbimortalidad cardiovascular y la mortalidad por cualquier causa. La principal limitación de estos análisis es que son evaluaciones posteriores inicialmente no previstas. Sin embargo, el gran número de pacientes incluidos, la calidad del diseño de los protocolos y la unanimidad de los resultados otorgan un alto nivel de evidencia a la relación entre la función renal disminuida y la morbimortalidad en el paciente con HTA.

Estudios en pacientes con enfermedad vascular

Los estudios sobre el pronóstico asociado a la insuficiencia renal en pacientes con enfermedades cardiovasculares establecidas constituyen la fuente cuantitativamente más importante sobre este tema. Miles de casos procedentes de estudios tanto de observación como de intervención y en prácticamente todas las patologías cardiovasculares, principalmente cardiopatía isquémica e insuficiencia cardíaca, han sido evaluados en este sentido. En la Tabla 28 se exponen los datos básicos de todos estos estudios^{6,229-260}. Probablemente el estudio de mayor impacto sea el *Heart Outcomes and Prevention Evaluation* (HOPE) en el que se incluyeron 9.297 pacientes de alto riesgo cardiovascular definido por una edad ≥ 55 años y la presencia de enfermedad vascular establecida o diabetes con un factor de riesgo adicional para valorar el efecto del tratamiento inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) sobre una variable principal compuesta de

Tabla 28. Principales estudios sobre la insuficiencia renal como factor de riesgo cardiovascular y de muerte en pacientes con enfermedad vascular establecida

Primer autor, año, ref.	N	Características básicas del estudio	Conclusiones principales
Matts, 1993 ²²⁹	417	Análisis <i>post hoc</i> de pacientes con IAM previo sin HTA, diabetes ni insuficiencia cardíaca	Riesgo aumentado de mortalidad total y cardiovascular: cada aumento de 0,1 mg/dl en la creatinina desde 0,7 mg/dl aumentó el riesgo en 36% y 47% respectivamente
Anderson, 1999 ²³⁰	3.902	Análisis <i>post hoc</i> de pacientes tras cirugía coronaria	Riesgo aumentado de mortalidad total, morbimortalidad cardiovascular y otras complicaciones en los pacientes con creatinina 1,5-3 mg/dl <i>versus</i> < 1,5 mg/dl
Anderson, 2000 ²³¹	834	Análisis <i>post hoc</i> de pacientes tras cirugía cardíaca valvular	Riesgo aumentado de mortalidad total, morbilidad cardiovascular y otras complicaciones en los pacientes con creatinina 1,5-3 mg/dl <i>versus</i> < 1,5 mg/dl
Dries, 2000 ²³²	5.834	Análisis <i>post hoc</i> del proyecto SOLVD: pacientes con disfunción ventricular izquierda sintomática o asintomática	Riesgo aumentado de mortalidad total en los pacientes con CCr estimado (Cockcroft-Gault) < 60 ml/min
Hillege, 2000 ²³³	1.906	Análisis de pacientes con insuficiencia cardíaca (grados III y IV de la NYHA) en un ensayo clínico con ibopamina	Un CCr estimado (Cockcroft-Gault) bajo fue el principal predictor de mortalidad: los pacientes con CCr en el cuartil más bajo (< 44 ml/min) sufrieron un riesgo 2,85 veces mayor que los pacientes con CCr en el cuartil más alto (> 76 ml/min)
McCullough, 2000 ²³⁴	9.544	Análisis <i>post hoc</i> de un registro prospectivo de pacientes que ingresan en una unidad de cuidados coronarios	Riesgo aumentado de mortalidad total y morbimortalidad cardiovascular en los pacientes con CCr estimado (fórmula peso/ creatinina) en el cuartil más bajo (< 46,2 ml/min)
Rubenstein, 2000 ²³⁵	3.334	Análisis <i>post hoc</i> de pacientes tras una ACTP	Riesgo aumentado de mortalidad total y morbimortalidad cardiovascular en los pacientes con creatinina > 1,5 mg/dl
Beattie, 2001 ²³⁶	1.724	Análisis <i>post hoc</i> de un registro prospectivo de pacientes con IAM transmural	Riesgo aumentado de mortalidad total en los pacientes con CCr estimado (fórmula peso/creatinina) en el cuartil más bajo (< 46,2 ml/min)

Continúa ►►

►► **Continuación (Tabla 28)**

Primer autor, año, ref.	N	Características básicas del estudio	Conclusiones principales
Szczzech, 2001 ²³⁷	58.329	Estudio retrospectivo de pacientes tras cirugía coronaria o ACTP	Riesgo aumentado de mortalidad total y de gravedad de la enfermedad coronaria en los pacientes en diálisis o con creatinina $\geq 2,5$ mg/dl
Hemmelgarn, 2001 ²³⁸	16.989	Análisis <i>post hoc</i> de un registro de pacientes con angiografías coronarias	Riesgo aumentado de mortalidad total en los pacientes en diálisis o con creatinina $> 2,3$ mg/dl
Mann, 2001 ^{6,239}	9.287	Análisis del estudio HOPE con pacientes con enfermedad vascular establecida o con diabetes y al menos otro factor de riesgo	Riesgo aumentado de mortalidad total y morbimortalidad cardiovascular en los pacientes con creatinina $\geq 1,4$ mg/dl
Shlipak, 2001 ²⁴⁰	2.763	Análisis de pacientes post-menopáusicas con enfermedad coronaria en el ensayo clínico sobre tratamiento hormonal sustitutivo HERS	Riesgo aumentado de morbilidad cardiovascular en las pacientes con creatinina $\geq 1,2$ mg/dl
Kearney, 2002 ²⁴¹	553	Estudio de predictores de mortalidad en pacientes ambulatorios con IC	La creatinina fue un predictor independiente de mortalidad: cada aumento de 0,1 mg/dl ocasionó un 14% de aumento en el riesgo.
McClellan, 2002 ²⁴²	665	Estudio retrospectivo de pacientes de edad avanzada con IC	Riesgo aumentado de mortalidad total en los pacientes con creatinina elevada, $> 1,5$ mg/dl en varones y $> 1,4$ mg/dl en mujeres
Mahon, 2002 ²⁴³	585	Análisis de un sub-estudio del proyecto DIG con pacientes ambulatorios con IC	Un CCr estimado (Cockcroft-Gault) bajo fue un predictor independiente de mortalidad total: los pacientes con CCr en el cuartil más bajo (< 48 ml/min) presentaron un riesgo ajustado 1,5 veces superior que los pacientes con CCr > 86 ml/min.
Soman, 2002 ²⁴⁴	9.544	Análisis <i>post hoc</i> de un registro prospectivo de pacientes que ingresan en una unidad de cuidados coronarios (misma serie que la de McCullough y cols. 2000 ²³⁴)	Riesgo aumentado de morbilidad por arritmias en los pacientes con CCr estimado (fórmula peso/creatinina) en el cuartil más bajo ($< 46,2$ ml/min)
Walsh, 2002 ²⁴⁵	483	Estudio de pacientes con IAM	Riesgo aumentado de mortalidad total en los pacientes con creatinina $> 1,5$ mg/dl
Shlipak, 2002 ²⁴⁶	130.099	Registro de pacientes de edad avanzada ingresados por IAM en todos los hospitales no gubernamentales de Estados Unidos	Riesgo aumentado de mortalidad total en los pacientes con creatinina $\geq 1,5$ mg/dl: mortalidad en el primer año 24% en pacientes con creatinina $< 1,5$ mg/dl, 46% en pacientes con creatinina 1,5-3,9 mg/dl y 66% en pacientes con creatinina ≥ 4 mg/dl
Wright, 2002 ²⁴⁷	3.106	Estudio de pacientes con IAM	Riesgo aumentado de mortalidad total en los pacientes con un CCr estimado (Cockcroft-Gault) disminuido desde niveles ≤ 75 ml/min
McCullough, 2002 ²⁴⁸	808	Estudio con pacientes con sospecha de IAM	Riesgo aumentado de morbilidad cardiovascular en los pacientes con CCr calculado disminuido
Al Suwaidi, 2002 ²⁴⁹	37.925	Análisis de datos de varios ensayos clínicos sobre pautas de fibrinólisis y de antiagregación plaquetaria	Riesgo aumentado de mortalidad total y morbimortalidad cardiovascular en los pacientes con CCr estimado (Cockcroft-Gault) < 70 ml/min
Januzzi, 2002 ²⁵⁰	1.570	Estudio con pacientes con SCASEST	Riesgo aumentado de mortalidad total y morbimortalidad cardiovascular en los pacientes con insuficiencia renal
Best, 2002 ²⁵¹	5.327	Estudio con pacientes tras una ACTP	Riesgo aumentado de morbimortalidad cardiovascular en los pacientes con CCr estimado (Cockcroft-Gault) < 70 ml/min
Shaw, 2002 ²⁵²	100.253	Análisis del registro del <i>American College of Cardiology</i> de pacientes tras una ACTP	La insuficiencia renal ocasionó un riesgo relativo de mortalidad más elevado que el observado con el aumento de la edad o la diabetes
Szczzech, 2002 ²⁵³	3.608	Análisis <i>post hoc</i> de pacientes incluidos en el estudio BARI	Riesgo aumentado de mortalidad total y morbimortalidad cardiovascular en los pacientes con creatinina $> 1,5$ mg/dl

Continúa ►►

►► *Continuación (Tabla 28)*

Primer autor, año, ref.	N	Características básicas del estudio	Conclusiones principales
Gruberg, 2002 ²⁵⁴	5.084	Análisis de pacientes tras una ACTP y colocación de <i>stent</i>	Riesgo aumentado de mortalidad total
Freeman, 2003 ²⁵⁵	889	Análisis de pacientes con síndromes coronarios agudos incluidos en ensayos clínicos con agentes antiagregantes	Riesgo aumentado de mortalidad total a corto plazo en pacientes con un CCr estimado bajo de forma continua
Wison, 2003 ²⁵⁶	2.503	Estudio de pacientes con síndromes coronarios agudos	Riesgo aumentado de morbimortalidad cardiovascular en pacientes con un CCr estimado bajo de forma continua
Reinecke, 2003 ²⁵⁷	1.049	Estudio de pacientes tras una ACTP con creatinina basal $\leq 1,5$ mg/dl	Riesgo aumentado de mortalidad total detectado para cada aumento de 0,1 mg/dl en la creatinina basal desde niveles de 1 mg/dl con significación especial en casos con creatinina basal $\geq 1,3$ mg/dl
Gruberg, 2003 ²⁵⁸	1.265	Estudio de pacientes con cirugía coronaria	Riesgo aumentado de mortalidad total a corto y largo plazo en pacientes con un CCr estimado bajo
Chae, 2003 ²⁵⁹	3.618	Análisis del estudio EPESE, estudio poblacional con pacientes de edad muy avanzada	Riesgo aumentado de insuficiencia cardíaca en los casos con CCr estimado en el cuartil inferior ($\leq 36,9$ ml/min) con respecto a los casos en el cuartil superior ($\geq 57,4$ ml/min)
Santopinto, 2003 ²⁶⁰	11.774	Análisis del estudio GRACE, registro multinacional de pacientes con síndromes coronarios agudos	Riesgo aumentado de mortalidad total a corto plazo en pacientes con CCr estimado ≤ 60 ml/min

IAM, infarto agudo de miocardio; HTA, hipertensión arterial; SOLVD, Studies of Left Ventricular Dysfunction; CCr, aclaramiento de creatinina; NYHA, New York Heart Association; ACTP, angioplastia coronaria transluminal percutánea; HOPE, Heart Outcomes Prevention Evaluation; HERS, Heart and Estrogen/progestin Replacement Study; IC, Insuficiencia cardíaca; DIG, Digitalis Investigation Group; SCASEST, síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST; BARI, Bypass Angioplasty Revascularization Investigation; EPESE, Established Populations for Epidemiologic Studies of the Elderly; GRACE, Global Registry of Acute Coronary Events.

muerte cardiovascular, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular. En un análisis posterior se observó que los pacientes con insuficiencia renal definida por una concentración de creatinina sérica entre 1,4 mg/dl y 2,3 mg/dl (este límite superior fue criterio de exclusión en el HOPE) presentaron una incidencia acumu-

lada de la variable principal del 22,2% en los 4,5 años de seguimiento medio, mientras que en los casos con creatinina sérica $< 1,4$ mg/dl esta incidencia fue 15,1%. Los pacientes con insuficiencia renal también sufrieron una mayor mortalidad total (17,8% versus 10,6%) (Figura 12)^{6,239}.

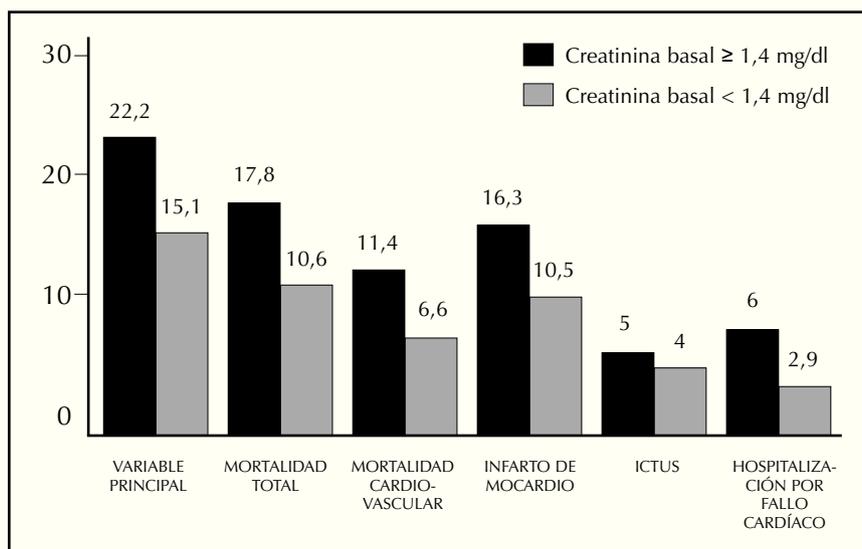
Fig. 12.—Incidencia de mortalidad total y cardiovascular y de morbilidad cardiovascular según el nivel de creatinina basal en los pacientes incluidos en el estudio HOPE.

La variable principal del estudio HOPE fue un compuesto de mortalidad cardiovascular e infarto de miocardio y accidente cerebrovascular no mortales.

La incidencia de la variable principal, de muerte por cualquier causa, de muerte cardiovascular, de infarto de miocardio y de hospitalización por insuficiencia cardíaca fue superior en los pacientes con insuficiencia renal ($P < 0,001$, $P = 0,0065$, $P < 0,001$, $P < 0,001$ y $P = 0,0115$, respectivamente). La diferencia en la incidencia de ictus no fue significativa ($P = 0,07$).

HOPE, Heart Outcomes and Prevention Evaluation.

Mann y cols.⁶



RIESGO CARDIOVASCULAR ASOCIADO A MICROALBUMINURIA Y PROTEINURIA

La detección de una excreción elevada de albúmina ya sea en el rango no detectable por los métodos convencionales (microalbuminuria o excreción urinaria de albúmina entre 30 y 300 mg/24 h) o por encima del mismo (macroalbuminuria o proteinuria) (Tabla 22) constituye un foco de creciente atención como factor de riesgo cardiovascular. La microalbuminuria se ha utilizado clásicamente para el diagnóstico de la nefropatía incipiente en pacientes con diabetes tipo 1 a raíz de demostrarse su valor predictivo de la nefropatía establecida: hasta un 80% de estos pacientes con microalbuminuria evolucionaban hacia la enfermedad renal avanzada si no se producía una intervención terapéutica²⁶¹. Pronto se describió que en la diabetes tipo 2 la microalbuminuria no era un predictor tan potente de nefropatía establecida pero, sin embargo, los diabéticos tipo 2 con microalbuminuria tenían un riesgo muy elevado de muerte. Mogensen y cols. estudiaron en este sentido un grupo de pacientes con diabetes tipo 2: entre los que presentaban microalbuminuria un 22% desarrollaron una nefropatía establecida en el plazo de 9 años, mientras que sólo el 5% de los pacientes con una excreción urinaria en el rango normal presentaron esta complicación; la mortalidad en los dos grupos fue del 78% y del 49% respectivamente²⁶². Diversos estudios posteriores corroboraron que la microalbuminuria es un marcador de riesgo cardiovascular tanto en la diabetes tipo 2 como en pacientes con HTA esencial al ser, probablemente, una expresión de disfunción endotelial generalizada²⁶³.

La albuminuria es un factor de riesgo independiente para enfermedad cardiovascular y mortalidad total en población general, individuos de edad avanzada, pacientes con diabetes o HTA y en pacientes de alto riesgo cardiovascular^{185,210,227,264-287}.

En la Tabla 29 se exponen los datos básicos de los principales estudios que han demostrado una asociación entre la microalbuminuria o la proteinuria y la morbilidad cardiovascular y la mortalidad cardiovascular y total en pacientes con diabetes tipo 2^{262,264-268}. En la Tabla 30 se resumen los estudios que han evaluado esta asociación en pacientes no diabéticos^{185,210,227,269-287}. En los apartados siguientes se comentarán los estudios de mayor impacto en este último grupo de pacientes.

Estudios en población general

Los investigadores del *Framingham Heart Study* evaluaron tanto en las muestras originales como en cohortes posteriores el efecto deletéreo de la presencia de proteinuria en el pronóstico cardiovascular y global^{185,279}. Los datos de otros estudios poblacionales han ido corroborando este hecho. Wagner y cols. y Muntner y cols. evaluaron las dos primeras ediciones de la NHANES en las que se observó que la proteinuria detectada en una muestra aislada al inicio del seguimiento mediante métodos clásicos, como la determinación semicuantitativa por tiras reactivas convencionales, confería un riesgo aumentado de mortalidad total y morbimortalidad cardiovascular. En el caso

Tabla 29. Principales estudios sobre la microalbuminuria y proteinuria como factores de riesgo cardiovascular y de muerte en pacientes con diabetes tipo 2

Primer autor, año, ref.	N	Características básicas del estudio	Conclusiones principales
Mogensen, 1984 ²⁶²	76	Pacientes de 50 a 75 años	Riesgo aumentado de mortalidad total
Stephenson, 1995 ²⁶⁴	3.234	Estudio multinacional de la OMS con pacientes menores de 56 años	Riesgo aumentado de mortalidad total y morbimortalidad cardiovascular
Gall, 1995 ²⁶⁵	328	Estudio del <i>Steno Diabetes Center</i> con pacientes menores de 66 años	Riesgo aumentado de morbimortalidad cardiovascular relacionado positivamente con el nivel de albuminuria-proteinuria
Miettinen, 1996 ²⁶⁶	1.056	Estratificación de los pacientes según grados de albuminuria	Riesgo aumentado de morbimortalidad cardiovascular relacionado positivamente con el nivel de albuminuria-proteinuria
Dinneen, 1997 ²⁶⁷	2.138	Meta-análisis de 11 estudios	Riesgo aumentado de mortalidad total y morbimortalidad cardiovascular
Valmadrid, 2000 ²⁶⁸	840	Estudio de base poblacional	Riesgo aumentado de morbimortalidad cardiovascular relacionado positivamente con el nivel de albuminuria-proteinuria

OMS, Organización Mundial de la Salud.

Tabla 30. Principales estudios sobre la microalbuminuria y proteinuria como factor de riesgo cardiovascular y de muerte en pacientes no diabéticos

Primer autor, año, ref.	N	Características básicas del estudio	Conclusiones principales
Kannel, 1984 ¹⁸⁵	5.209	Datos poblacionales del estudio de Framingham	Riesgo aumentado de mortalidad total y cardiovascular en hombres asociado especialmente a hipertensión y diabetes
Yudkin, 1988 ²⁶⁹	187	Análisis de un estudio poblacional sobre <i>screening</i> de diabetes	Riesgo aumentado de mortalidad total y morbilidad cardiovascular en individuos con albuminuria >20 mg/min
Damsgaard, 1990 ²⁷⁰	216	Estudio de personas de 60 a 74 años procedentes de un grupo control de un <i>screening</i> de diabetes	Riesgo aumentado de mortalidad total en individuos con albuminuria superior a la media (7,52 mg/min)
Wagner, 1994 ²⁷¹	6.588	Análisis de la NHANES I	Riesgo aumentado de mortalidad total en los casos con una determinación aislada de proteinuria
Kuusisto, 1995 ²⁷²	1.069	Estudio con personas de edad avanzada sin diabetes	Riesgo aumentado de morbimortalidad cardiovascular en los casos con índice albúmina/creatinina en el quintil superior ($\geq 28,4$ mg/g) especialmente con hiperinsulinemia asociada
Miettinen, 1996 ²⁶⁶	1.056	Estratificación de los pacientes según grados de albuminuria	Riesgo aumentado de morbimortalidad cardiovascular relacionado positivamente con el nivel de albuminuria-proteinuria
Ljungman, 1996 ²⁷³	120	Estudio con varones normotensos e hipertensos	Los casos con morbilidad cardiovascular tuvieron una excreción urinaria de albúmina basal más elevada
Agewall, 1997 ²⁷⁴	345	Estudio con varones hipertensos tratados	Riesgo aumentado de mortalidad cardiovascular en casos con proteinuria pero no en los casos con microalbuminuria
Grimm, 1997 ²⁷⁵	12.886	Análisis del estudio MRFIT	Riesgo aumentado de mortalidad total y morbimortalidad cardiovascular
Bigazzi, 1998 ²⁷⁶	141	Análisis retrospectivo de una cohorte de pacientes hipertensos	La microalbuminuria definida por una excreción urinaria de albúmina entre 30 y 300 mg/24 h ocasionó un mayor riesgo independiente de eventos cardiovasculares
Jager, 1999 ²⁷⁷	631	Análisis del estudio HOORN, estudio poblacional sobre factores de riesgo en personas de 50 a 75 años	La microalbuminuria definida por un índice albúmina/creatinina > 17,6 mg/g predijo mortalidad cardiovascular
Borch-Johnsen, 1999 ²⁷⁸	2.085	Estudio poblacional	Riesgo aumentado de cardiopatía isquémica en los casos con índice albúmina/creatinina en el quintil superior (> 5,7 mg/dl)
Culleton, 2000 ²⁷⁹	2.586	Cohorte del estudio de Framingham	Riesgo aumentado de mortalidad total en casos con proteinuria detectada en un análisis casual
Jensen, 2000 ²⁸⁰	2.085	Estudio de pacientes hipertensos	La microalbuminuria en el decil superior (índice albúmina/creatinina > 9,4 mg/dl) predijo cardiopatía isquémica
Brown, 2000 ²⁸¹	6.321	Datos del estudio INSIGHT	Riesgo aumentado de morbimortalidad en pacientes con proteinuria $\geq 0,5$ g/24 hs con riesgo relativo superior al ocasionado por diabetes, tabaquismo, hipertrofia ventricular o antecedentes personales de enfermedad coronaria o enfermedad arterial periférica
Roest, 2001 ²⁸²	1.018	Cohorte de mujeres postmenopáusicas	Riesgo aumentado de mortalidad total en casos con microalbuminuria en el quintil superior (índice albúmina/creatinina > 21,2 mg/g)
Diercks, 2002 ²⁸³	7.330	Estudio con pacientes con alteraciones electrocardiográficas del segmento ST-T	La microalbuminuria definida por una excreción urinaria de albúmina entre 30 y 300 mg/24 h ocasionó un mayor riesgo independiente de mortalidad total y cardiovascular
Gerstein, 2001 ²⁸⁴	5.545	Datos del estudio HOPE	Riesgo aumentado de mortalidad total y morbimortalidad cardiovascular asociado con la excreción urinaria de albúmina desde los niveles más bajos de la normalidad

Continúa ►►

►► **Continuación (Tabla 30)**

Primer autor, año, ref.	N	Características básicas del estudio	Conclusiones principales
de Leew, 2002 ²²⁷	4.658	Datos del estudio Syst-Eur	Riesgo aumentado de mortalidad total y morbimortalidad cardiovascular en los pacientes con proteinuria medida por tira reactiva convencional
Muntner, 2002 ²¹⁰	8.768	Datos de la NHANES II	Riesgo aumentado de mortalidad total y morbimortalidad cardiovascular en los pacientes con proteinuria medida por tira reactiva convencional
Hillege, 2002 ²⁸⁵	40.458	Estudio poblacional sobre factores de riesgo cardiovascular	La concentración de albúmina en una muestra aislada de orina fue predictiva de mortalidad total y morbimortalidad cardiovascular
Romundstad, 2003 ²⁸⁶	2.089	Análisis de individuos sin hipertensión arterial ni diabetes incluidos en un estudio poblacional sobre factores de riesgo de mortalidad	Riesgo aumentado de mortalidad total relacionado positivamente con la excreción urinaria de albúmina medida por índice albúmina/creatinina desde niveles normales-bajos
Wachtell, 2003 ²⁸⁷	8.206	Datos del estudio LIFE	Riesgo aumentado de mortalidad total y morbimortalidad cardiovascular asociado con la excreción urinaria de albúmina desde los niveles más bajos de la normalidad

HOPE, Heart Outcomes and Prevention Evaluation; Syst-Eur, Systolic Hypertension in Europe; INSIGHT, International Nifedipine GITS Study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment; LIFE, Losartan Intervention For Endpoint reduction; MRFIT, Multiple Risk Factor Intervention Trial; NHANES, National Health and Nutrition Examination Survey.

de la NHANES II el riesgo relativo de un pronóstico desfavorable ocasionado por la proteinuria fue incluso superior al otorgado por la presencia de un FG disminuido^{210,271}. En dos estudios realizados en población europea se ha analizado el valor pronóstico de la excreción urinaria de albúmina. En el *Prevention of Renal and Vascular End Stage Disease* (PREVEND) se observó que la concentración urinaria de albúmina fue un predictor de riesgo vital y cardiovascular con un patrón positivo que ya fue significativo desde niveles considerados como normales²⁸⁵. Romundstad y cols. han descrito un efecto similar de la excreción urinaria de albúmina, determinada mediante el cociente albúmina/creatinina, en población sana sin HTA ni diabetes. Estos autores observaron un aumento del riesgo de mortalidad a partir de cifras de 6,7 mg/g situadas en el rango bajo de la normalidad²⁸⁶.

Estudios en pacientes con hipertensión arterial

En el INSIGHT (*International Nifedipine GITS Study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment*) se comparó el efecto sobre la morbimortalidad cardiovascular del tratamiento con nifedipino de liberación osmótica con el del tratamiento diurético en 6.321 pacientes hipertensos de 55 a 80 años de edad con al menos un factor de riesgo añadido. La proteinuria, definida por una excreción urinaria $\geq 0,5$ gramos en 24 horas, ocasionó un pronóstico especialmente desfavorable al duplicar la probabilidad de

sufrir un evento (riesgo relativo 2,08; IC 95% 1,42-3,06). El riesgo añadido por la presencia de proteinuria fue superior al causado por otros factores de riesgo clásicos como el consumo de tabaco, la diabetes o la hipertrofia ventricular izquierda e, incluso, superior al de situaciones de alto riesgo establecido por el antecedente de enfermedad coronaria o de enfermedad arterial periférica^{281,288}.

En el estudio LIFE (*Losartan Intervention For Endpoint reduction*) se comparó la morbimortalidad cardiovascular y total en pacientes hipertensos de 67 años de edad media con hipertrofia ventricular izquierda electrocardiográfica según recibieran tratamiento basado en losartán o atenolol^{289,290}. En un análisis reciente de este estudio se evaluó la relación entre la albuminuria, medida mediante el índice albúmina/creatinina, y el riesgo cardiovascular observándose un efecto deletéreo del nivel de excreción urinaria de albúmina desde los niveles más bajos, incluso en el rango de la normalidad²⁸⁷.

Estudios en pacientes con enfermedad vascular

En el estudio HOPE se determinó la excreción urinaria de albúmina mediante el índice albúmina/creatinina y se definió la microalbuminuria por un valor igual o superior a 2 mg/mmol, equivalente a 17,7 mg/g. La prevalencia de microalbuminuria fue 32,6% en los pacientes con diabetes y 14,8% en los participantes no diabéticos. La presencia de microal-

buminuria ocasionó un riesgo aumentado de los eventos incluidos en la variable principal (muerte cardiovascular e infarto de miocardio o ictus no mortales) tanto en los diabéticos (riesgo relativo ajustado 1,97; IC 95% 1,68-2,31) como en los pacientes no diabéticos (riesgo relativo ajustado 1,61; IC 95% 1,36-1,90). La microalbuminuria confirió un riesgo relativo ajustado de muerte por cualquier causa de 2,09 (IC 95% 1,84-2,38). También se describió un incremento progresivo del riesgo cardiovascular aso-

ciado a la microalbuminuria desde los niveles considerados normales, de tal forma que por cada aumento de 0,4 mg/mmol (aproximadamente 3,5 mg/g) en el índice albúmina/creatinina se observó un aumento de 5,9% en la probabilidad de sufrir un evento cardiovascular principal. Los autores del estudio concluyeron que cualquier grado de aumento en la albuminuria es un factor de riesgo cardiovascular en pacientes con enfermedad vascular establecida o con diabetes y otros factores de riesgo²⁸⁴.