



# *La insuficiencia renal es un importante factor de riesgo cardiovascular*

**I. Pérez Flores y J. Luño**

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

Desde hace años es bien conocida la mayor incidencia de eventos cardiovasculares que existe en la población en diálisis frente a la población general. Incluso después de estratificar según edad, sexo, raza y presencia o no de diabetes, la mortalidad cardiovascular de los pacientes en diálisis es de 10 a 20 veces mayor que en la población general<sup>1</sup>.

Ya en la década de los 70, Lindner y cols. acuñaron el término de «arteriosclerosis acelerada» al comprobar que existía una elevada incidencia de muertes por infarto agudo de miocardio (IAM) en pacientes sometidos a hemodiálisis periódicas<sup>2</sup>. La enfermedad cardiovascular es la primera causa de morbi-mortalidad en estos pacientes a pesar de los avances realizados hoy en día en la prevención y tratamiento de los principales factores de riesgo para su desarrollo. Tanto registros americanos como europeos indican que cerca del 50% de la mortalidad de los pacientes en diálisis se debe a eventos cardiovasculares<sup>3-5</sup>. Los pacientes con enfermedad renal crónica son, por tanto, una población de alto riesgo para el desarrollo de eventos cardiovasculares. Pero en este grupo no sólo incluimos a los pacientes sometidos a tratamiento renal sustitutivo (hemodiálisis, diálisis peritoneal y trasplante renal), sino también a aquellos diagnosticados de insuficiencia renal crónica. Sin embargo, aunque existen numerosos estudios sobre la prevalencia de enfermedad coronaria, hipertrofia ventricular izquierda y episodios de insuficiencia cardíaca en la población en diálisis (40%, 75% y 40% respectivamente)<sup>1</sup>, apenas si tenemos datos de la población con insuficiencia renal crónica, en distintos estadios evolutivos. Esto puede ser debido a que se trata de unos pacientes de más difícil seguimiento al no estar sometidos a un tratamiento que les obligue a acudir periódicamente a un hospital o centro de referencia como es el caso de los pacientes en diálisis.

Jungers y cols.<sup>6</sup> demostraron que la incidencia de accidentes cardiovasculares arterioscleróticos y en concreto de IAM, es al menos 3 veces mayor en los pacientes con enfermedad renal crónica comparado con sujetos de la misma edad y sexo de la población general. Asimismo, estudiando la evolución de estos pacientes varios años antes y después de iniciar tratamiento con diálisis, comprobaron que la incidencia y la edad en el momento del primer episodio de IAM era similar en ambos grupos. Esto demuestra que desde los estadios más iniciales de la enfermedad renal ya existe un riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular. En esta línea nos encontramos con diversos estudios, algunos de hace ya unos años<sup>7</sup> y otros más recientes, que demuestran la influencia tan importante que representa ligeras elevaciones de la creatinina sérica de forma basal, sobre el riesgo cardiovascular. Entre los estudios más recientes, nos encontramos con el estudio HOT<sup>8</sup>, donde la presencia de una creatinina superior a 1,3 mg/dl fue el predictor más potente de eventos cardiovasculares frente a los distintos factores de riesgo clásicos. Asimismo, una reciente evaluación del estudio HOPE<sup>9</sup> demuestra que los pacientes con insuficiencia renal leve (creatinina sérica  $\geq 1,4$  mg/dl), con respecto a aquellos con función renal normal, tienen una incidencia significativamente aumentada de eventos cardiovasculares primarios (22,2% vs 15,1%,  $p < 0,001$ ), mortalidad cardiovascular y global (11,4% vs 6,6% y 17,8% vs 10,6%, respectivamente,  $p < 0,001$ ).

Estos datos resultan preocupantes sobre todo si se tiene en cuenta que la prevalencia de pacientes con insuficiencia renal alcanza cifras nada despreciables en los distintos estudios de riesgo cardiovascular realizados. Así, en la población de riesgo incluida en el estudio HOPE, el porcentaje de pacientes con insuficiencia renal crónica, definida como creatinina sérica  $> 1,4$  mg/dl, asciende a un 10,4%<sup>10</sup>. Datos recientes del estudio Framingham confirman también que la prevalencia de insuficiencia renal crónica en la población estudiada es del 8,4% y que ésta se asocia con una mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular<sup>11</sup>.

**Correspondencia:** Dra. Isabel Pérez  
Servicio de Nefrología  
Hospital General Universitario Gregorio Marañón  
C/ Dr. Esquerdo, 46  
28007 Madrid

Este riesgo cardiovascular aumentado es debido en parte a una mayor prevalencia de los factores de riesgo clásicos definidos en el estudio Framingham<sup>12</sup>, entre los que se incluyen la presencia de diabetes mellitus (DM) y la hipertensión arterial (HTA). La prevalencia tan elevada de estos factores de riesgo en la población urémica, se debe por un lado, a una serie de alteraciones tanto hemodinámicas como metabólicas derivadas de la propia insuficiencia renal, pero por otro lado, al hecho de que la nefropatía diabética, junto con la nefroangiosclerosis han sufrido un fuerte incremento en los últimos años. La nefropatía diabética representa el 40% de los pacientes que precisan tratamiento renal sustitutivo en los Estados Unidos y aproximadamente 20-25% en Europa; mientras que las causas de origen vascular, debido al incremento de la edad de la población en diálisis, han alcanzado el 15-25%<sup>3,5</sup>. Sin embargo, cuando sumamos estos factores, el riesgo cardiovascular estimado sigue siendo menor que el real. Esto sugiere que otros factores distintos a los tradicionales, pueden contribuir a elevar el riesgo cardiovascular entre los pacientes con enfermedad renal crónica.

Dentro de los factores de riesgo clásicos, hay que destacar la *hipertensión arterial*, que es uno de los aspectos claves en el desarrollo y la progresión de la lesión vascular arteriosclerótica. Se encuentra presente hasta en el 90% de los pacientes con insuficiencia renal terminal en hemodiálisis, mientras que en personas de la misma edad y sexo de la población general no supera el 25%<sup>13</sup>. Esta elevada prevalencia de HTA, junto con otra serie de factores, como la anemia, el hiperparatiroidismo y la sobrecarga hidrosalina, justifica la alta frecuencia de *hipertrofia ventricular izquierda* (HVI) que presentan los pacientes con enfermedad renal crónica. La HVI aumenta su prevalencia a medida a que desciende el aclaramiento de creatinina, superando el 45% cuando éste es menor de 25 ml/min<sup>14</sup>. Tanto en la población general como en los pacientes con insuficiencia renal, la HVI se ha asociado con una mayor incidencia de eventos cardiovasculares (enfermedad coronaria e insuficiencia cardíaca). De esta forma, los pacientes que al inicio de diálisis presentan HVI, muestran una menor supervivencia que aquellos con un índice de masa ventricular izquierda dentro de la normalidad<sup>15</sup>.

De forma concomitante, el descenso de la función renal también se asocia a un incremento significativo en la mortalidad por *insuficiencia cardíaca*. De hecho, el aclaramiento de creatinina puede ser mejor predictor de mortalidad que la función ventricular izquierda<sup>16</sup>, considerándose por tanto, como uno de los factores de riesgo cardiovascular más im-

portantes. De ahí la importancia de introducir una serie de medidas terapéuticas que tengan como finalidad prevenir el deterioro de la función renal o, en el caso de que la enfermedad renal se encuentre establecida, enlentecer la progresión a la insuficiencia renal terminal. La principal arma terapéutica de la que disponemos en la actualidad son los inhibidores de la ECA o los antagonistas de los receptores AT1, que han demostrado tener no sólo efecto antihipertensivo, sino también renoprotector, con disminución de la proteinuria tanto en la nefropatía diabética como en la no diabética<sup>17-20</sup>.

La *dislipemia* también es un factor de riesgo cardiovascular a tener en cuenta en la población urémica. Generalmente, los pacientes en tratamiento renal sustitutivo o con insuficiencia renal crónica tienen una elevada prevalencia de hipertrigliceridemia, con cifras bajas de HDL-colesterol y elevadas de Lp(a) (40-50% vs 15% en la población general). Sin embargo, a excepción de la insuficiencia renal con síndrome nefrótico asociado, que además de las anomalías lipídicas mencionadas suele cursar con hipercolesterolemia, los pacientes con insuficiencia renal crónica y en diálisis no presentan una prevalencia mayor de hipercolesterolemia que la población general<sup>21</sup>. Esto no es más que un reflejo del déficit nutricional que presentan muchos de estos pacientes. Así, el impacto sobre la mortalidad de los pacientes en diálisis que puede tener unas cifras de colesterol bajas es a veces mayor que el presentar unas cifras elevadas<sup>22</sup>.

Además de la propia insuficiencia renal, otros factores de riesgo relacionados estrechamente con la enfermedad renal crónica son: la anemia, el hiperparatiroidismo, la hiperhomocisteinemia y el estado inflamatorio crónico.

La *anemia* no sólo influye en la calidad, sino también en la cantidad de vida. Los pacientes con anemia severa (hematocrito < 27%) tienen una mortalidad superior al 60%<sup>23</sup>. Esto es debido fundamentalmente a que, como se ha comentado, los pacientes con niveles de hematocrito bajos de forma mantenida, desarrollan HVI<sup>24</sup>. Con la introducción de la eritropoyetina recombinante, este factor ha podido ser fácilmente corregido en los pacientes con enfermedad renal crónica. Asimismo, se ha demostrado que la corrección de la anemia con eritropoyetina durante la fase prediálisis es capaz de disminuir la masa ventricular izquierda y en aquellos que no presentan un aumento de la masa ventricular izquierda podría prevenir la aparición de la misma<sup>25</sup>. Sin embargo, sigue siendo motivo de controversia cual es el hematocrito diana que proporcionaría una reducción de la morbi-mortalidad cardiovascular<sup>26</sup>.

El hiperparatiroidismo y más concretamente, la hiperfosforemia o la elevación del producto calcio-fósforo también se han relacionado con un incremento de la mortalidad cardiovascular<sup>27</sup>. Este hecho puede estar en relación con el desarrollo de calcificaciones vasculares e intracardíacas, incluyendo el miocardio, las válvulas mitral y aórtica, el sistema de conducción cardíaco y las arterias coronarias<sup>28</sup>. En los últimos años, estas lesiones se han hecho más evidentes gracias al uso de técnicas de mayor sensibilidad, como es el TC electron beam. Braun y cols. llegan a demostrar con esta técnica una prevalencia de calcificación de la válvula mitral de un 59%<sup>29</sup> en una serie de 49 pacientes en hemodiálisis. Además de las numerosas calcificaciones vasculares, el hiperparatiroidismo también se ha asociado al desarrollo de HVI<sup>30</sup>, probablemente mediado por un incremento del calcio citosólico a nivel del miocardiocito y una estimulación directa de los fibroblastos intersticiales<sup>31,32</sup>. De esta forma, existen estudios que demuestran una regresión de la masa ventricular cuando se realiza la paratiroidectomía o se trata con calcitriol intravenoso<sup>33,34</sup>.

Según distintas series descritas en la literatura, los pacientes con enfermedad renal crónica presentan cifras elevadas de homocisteína con una alta frecuencia<sup>35</sup>. Esto se debe en parte a un descenso del aclaramiento plasmático de la misma a medida que progresa la insuficiencia renal. Sin embargo, aunque existen numerosos estudios, tanto longitudinales como de cohortes<sup>36,37</sup>, que demuestran que la homocisteína se asocia a un mayor riesgo cardiovascular, no disponemos de ningún ensayo que disminuyendo las cifras de homocisteína se influya directamente en el riesgo de eventos cardiovasculares.

1) Otro factor que se ha relacionado con la progresión de la arteriosclerosis es la proteína C reactiva (PCR), un marcador prototipo del estado inflamatorio. La PCR, como reflejo de la situación inflamatoria crónica en la que se encuentran los enfermos renales, puede hallarse elevada desde un 32% en los pacientes con insuficiencia renal crónica<sup>38</sup> hasta más de un 50% en aquellos que están sometidos a tratamiento renal sustitutivo<sup>39</sup>. Estudios epidemiológicos, tanto en la población general como urémica, han mostrado una posible asociación patogénica de la PCR con el desarrollo de arteriosclerosis y eventos cardiovasculares<sup>40,41</sup>. La PCR promueve la formación de células espumosas y el desarrollo de lesiones arterioscleróticas a través del daño celular y la activación del sistema del complemento. Torzewski ha demostrado la existencia de depósitos difusos de PCR en las láminas fibroelástica y fibromuscular de la íntima con componentes activados del complemento<sup>42</sup>.

Como conclusión, podemos afirmar que los pacientes urémicos, desde los estadios más iniciales de la enfermedad, constituyen una población de alto riesgo cardiovascular. Esto es debido a una elevada prevalencia de distintos factores de riesgo, junto al hecho cada vez más evidente de que la propia insuficiencia renal contribuye a incrementar el riesgo cardiovascular. Por tanto, la identificación de estos factores, junto con la prevención y tratamiento precoz de los mismos, puede llevarnos a disminuir la incidencia de eventos cardiovasculares para mejorar la supervivencia de esta población.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ: Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 9: S16-S23, 1998.
2. Lindner A, Charra B, Sherrard DJ, Scribner BH: Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 290: 697-701, 1974.
3. Raine AEG, Margreiter R, Brunner FP y cols.: Report on management of renal failure in Europe, XXII, 1991. *Nephrol Dial Transplant* 7 (2): 7-35, 1992.
4. Rostand SG, Brunzell JD, Cannon RD, Víctor RG: Cardiovascular complications in renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2: 1053-1062, 1991.
5. The USRDS 1997 Annual Data Report: Causes of death. *Am J Kidney Dis* 30 (1): 107-117, 1997.
6. Jungers P, Khoa TN, Massy ZA, Zingraff J, Labrunie M, Descamps-Latscha B, Man NK: Incidence of atherosclerotic arterial occlusive accidents in predialysis and dialysis patients: a multicentric study in the Ile de France district. *Nephrol Dial Transplant* 14: 898-902, 1999.
7. Shulman NB, Ford CE, Hall WD, Blaufox D, Simon D, Langford HG, Schneider KA: Prognostic value of serum creatinine and effect of treatment of hypertension on renal function. Results from the Hypertension Detection and Follow-up Program. *Hypertension* 13 (S 1): I-80-I-93, 1989.
8. Zanchetti A, Hansson L, Dahlof B y cols.: Effects of individual risk factors on the incidence of cardiovascular events in the treated hypertensive patients of the Hypertension Optimal Treatment Study. HOT Study Group. *J Hypertension* 19 (6): 1149-1159, 2001.
9. 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 (8): 707-709, 2001.
10. The HOPE investigators: Effects of an ACE inhibitor, Ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. *New Engl J Med* 342: 154-160, 2000.
11. Culeton BF, Larson MG, Wilson PWF y cols.: Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int* 56: 2214-2219, 1999.
12. Wilson PW: Established risk factors and coronary artery disease: The Framingham Study. *Am J Hypertens* 7: 7S-19, 1994.
13. Perneger T, Whelton P, Klag MJ: History of hypertension in patients treated for end-stage renal disease. *J Hypertens* 15: 451-456, 1997.
14. Levin A, Ethier J, Thompson CR, Ross H, Lewis M: Prevalent left ventricular hypertrophy in the predialysis population: identifying opportunities for intervention. *Am J Kidney Dis* 27: 347-354, 1996.

15. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Martin CJ, Murray DC, Barre PE: Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int* 47: 186-192, 1995.
16. Hillege HL, Girbes ARJ, De Kam PJ, Boomsma F, De Zeeuw D, Charlesworth A, Hampton JR, Van Veldhuisen DJ: Renal function, neurohumoral activation and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation* 102: 203-210, 2000.
17. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD: The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 329: 1456-62, 1993.
18. Mashio G, Alberti D, Janin G, Locatelli F, Mann JFE, Motlese M, Ponticelli C, Ritz E, Zucchelli P: Effect of the angiotensin-converting enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. *N Engl J Med* 334: 939-945, 1996.
19. The GISEN Group: Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 349: 1857-1863, 1997.
20. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D y cols., the RENAAL Study Investigators: effects of Losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 345: 861-869, 2001.
21. Kasiske BL: Hyperlipidemia in patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 32 (Se3): S142-S156, 1998.
22. Lowrie EG, Lew NL: Commonly measured laboratory variables in hemodialysis patients: relationships among them and to death risk. *Semin Nephrol* 12: 276-283, 1992.
23. Ma JZ, Ebben J, Xia H, Collins AJ: Haematocrit level and associated mortality in haemodialysis patients. *Jam Soc Nephrol* 10: 610-619, 1999.
24. Besarab A, Bolton WK, Browne JK, Egrie JC, Nissenson AR, Okamoto DM, Schwab SJ, Goodkin DA: The effects of normal as compared with low haematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving haemodialysis and epoetin. *N Engl J Med* 339: 584-590, 1998.
25. Valderrábano F: Efecto de la corrección de la anemia con Eritropoyetina sobre la hipertensión e hipertrofia ventricular izquierda en pacientes con insuficiencia renal crónica en situación prediálisis. *Nefrología* XX (S1): 81-82, 2000.
26. MacDougall IC, Ritz E: The Normal Haematocrit Trial in dialysis patients with cardiac disease: are we any the less confused about target haemoglobin? *Nephrol Dial Transplant* 13: 3030-3033, 1998.
27. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK: Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic haemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 31: 607-617, 1998.
28. Rostand SG, Sanders PC, Rutsky EA: Cardiac calcification in uremia. *Contrib Nephrol* 106: 26-29, 1993.
29. Braun J, Oldendorf M, Moshage W, Heidler R, Zeuler E, Luft FC: Electron beam computed tomography in the evaluation of cardiac calcification in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 27: 394-401, 1996.
30. Pérez Flores I, Luño J, García de Vinuesa S, Gómez Campderá F, Carretero, Valderrábano F: El hiperparatiroidismo es un factor de riesgo independiente de HVI en los enfermos con insuficiencia renal crónica. *Nefrología* 21 (S2): 105, 2001.
31. Rostand SG, Drüeke TB: Parathyroid hormone, vitamin D, and cardiovascular disease in chronic renal failure. *Kidney Int* 56: 383-392, 1999.
32. Drüeke TB: Effects of hyperparathyroidism in the pathogenesis of hypertension, left ventricular hypertrophy and cardiovascular disease in CRF patients. *Nefrología* 20 (S1): 76-78, 2000.
33. Park CW, Oh YS, Shin YS, Kim CM, Kim YS, Kim SY, Choi EJ, Chang YS, Bang BK: Intravenous calcitriol regresses myocardial hypertrophy in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 33(1): 73-81, 1999.
34. Sato S, Ohta M, Kawaguchi Y y cols.: Effects of parathyroidectomy on left ventricular mass in patients with hyperparathyroidism. *Miner Electrolyte Metab* 21 (1-3): 67-71, 1995.
35. Bachmann J, Tepel M, Raidt H, Riezler R, Graefe U, Langer K, Zidek W: Hiperhomocysteinemia and the risk for vascular disease in hemodialysis patient. *J Am Soc Nephrol* 6: 121-125, 1995.
36. Bostom AG, Shemin D y cols.: Hyperhomocysteinemia and traditional cardiovascular disease risk factor in end-stage disease patients on dialysis: a case control study. *Atherosclerosis* 114: 93-103, 1995.
37. Moustapha A, Naso A, Nahlawi M, Gupta A, Arheart KL, Jacobsen DW, Robinson K, Dennis VW: Prospective study of hyperhomocysteinemia as an adverse cardiovascular risk factor in end-stage renal disease. *Circulation* 97: 138-141, 1998.
38. Stenvinkel P, Heimbürger O y cols.: Strong association between malnutrition, inflammation and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney International* 55: 1899-1911, 1999.
39. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C: Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 55: 648-658, 1999.
40. Iseki K, Tozawa M, Yoshi S, Fukiyama K: Serum C-reactive protein (CRP) and risk of death in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 14: 1956-1960, 1999.
41. Arici M, Walls J: End-stage renal disease, atherosclerosis and cardiovascular mortality: is C-reactive protein the missing link? *Kidney International* 59: 407-414, 2001.
42. Torzewski J, Torzewski M, Bowyer DE y cols.: C-reactive protein frequently colocalizes with the terminal complement complex in the intima of early atherosclerotic lesions of human coronary arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 18: 1386-1392, 1998.