



CAPÍTULO 5

Otros factores de riesgo cardiovascular y renal. Hipertrofia del ventrículo izquierdo. Fibrilación auricular. Tabaquismo. Obesidad. Factores emergentes de riesgo cardiovascular: Homocisteína. Proteína C reactiva. Fibrinógeno

A. Cases

1. HIPERTROFIA VENTRICULAR IZQUIERDA

- a) La hipertrofia ventricular izquierda (HVI) es un factor de riesgo cardiovascular en los pacientes en hemodiálisis y su progresión en el tiempo se asocia con un aumento del riesgo (Nivel de evidencia B). La HVI es un factor de riesgo cardiovascular en pacientes en diálisis peritoneal, con trasplante renal, y posiblemente en la insuficiencia renal crónica (IRC) (Nivel de evidencia C).
- b) Es aconsejable realizar un ecocardiograma basal y cada 12-24 meses para individualizar el tratamiento de esta entidad (Nivel de evidencia C).
- c) El tratamiento de la HVI debe ser precoz y multifactorial, dado que su reversibilidad una vez establecida es limitada (Nivel de evidencia C).
- d) La inhibición del sistema renina-angiotensina, mediante inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARAII), regresa la HVI en los pacientes renales (Nivel de evidencia B).

2. FIBRILACIÓN AURICULAR

- a) La fibrilación auricular se asocia con una mayor morbimortalidad cardiovascular y mayor riesgo tromboembólico en pacientes en diálisis (Nivel de evidencia B). También en trasplantados renales y posiblemente en la enfermedad renal crónica (ERC) (Nivel de evidencia C).
- b) El objetivo terapéutico debe ser la reversión a ritmo sinusal y su mantenimiento; y, en caso de que no sea posible, el control del ritmo ventricular y la prevención de las complicaciones cardiovasculares y tromboembólicas (Nivel de evidencia C).
- c) La anticoagulación (INR 2,0-3,0) para reducir las complicaciones tromboembólicas está indicada en pacientes no renales de alto riesgo. Si hay contraindicación o el riesgo es bajo, se dará aspirina (325 mg/día). En pacientes con IRC leve-moderada o trasplantados renales es aconsejable seguir esta misma pauta (nivel de evidencia C). En la IRC grave o en diálisis (estadios IV y V de la ERC) las guías han contraindicado la anticoagulación por el alto riesgo de sangrado, pero se hará una evaluación individual del riesgo-beneficio. La aspirina puede ser una alternativa por su menor riesgo de sangrado (Nivel de evidencia C).

3. TABAQUISMO

- a) El tabaquismo aumenta el riesgo cardiovascular en diálisis y en el trasplante renal (Nivel de evidencia B), y posiblemente en la IRC (Nivel de evidencia C).

OTROS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR Y RENAL

- b) El tabaquismo acelera la progresión de las enfermedades renales, especialmente la nefropatía diabética, y la supervivencia del injerto en pacientes trasplantados renales (Nivel de evidencia C).
- c) Se recomienda utilizar medidas activas para conseguir el cese del hábito tabáquico en los pacientes renales (nivel de evidencia C).

Tabla 31. Factores y marcadores de riesgo cardiovascular: objetivos y tratamiento

FACTOR	OBJETIVO	INTERVENCIÓN
HVI	Control de la HTA: PA objetivo < 140/90 mm Hg (o 130/80 mm Hg si IRC, DM o riesgo CV elevado) Normovolemia Control anemia: Hb > 11 g/dl IMC < 25 kg/m ² Mejora de la compliance arterial y prevención de las calcificaciones	Restricción salina. Control de la PA: IECA, ARAI Control de la volemia: diuréticos, UF (¿HD más frecuentes o prolongadas?) Factores eritropoyéticos Restricción calórica y ejercicio físico si sobrepeso Control metabolismo Ca-P, IECA, ARAI, Calcioantagonistas? Ligadura FAV si TR funcionante?
Fibrilación auricular	Reversión de la arritmia Mantener ritmo sinusal Control de la frecuencia ventricular Prevención de accidentes tromboembólicos	Cardioversión farmacológica (amiodarona, propafenona, flecainida) o eléctrica Amiodarona, propafenona (¿asociar IECA o ARAI?) Betabloqueantes, verapamil, diltiazem. Digoxina (si insuficiencia cardíaca) Anticoagulación: cumarínicos (INR 2,0-3,0) o AAS (325 mg/d). Valorar riesgo-beneficio en diálisis
Tabaquismo	Cesar el hábito tabáquico	Aconsejar su cese Consejo profesional Tratamiento sustitutivo con nicotina
Obesidad	Conseguir IMC < 25 kg/m ² En hemodiálisis evitar malnutrición	Dieta y ejercicio Control por nutricionista Apoyo psicoterapéutico ¿Retirada esteroides en TR?
Homocisteína	Reducción de sus niveles	A. fólico 1-2 mg/d y vit. B ₆ y B ₁₂
PCR-Inflamación	Buscar y corregir las causas: Infecciones evidentes u ocultas (acceso vascular, catéter, dentales, <i>Chlamydia</i> , <i>H. pylori</i>) Intolerancia injerto no funcionante Malnutrición Hipervolemia Membranas de diálisis Dializado Peritonitis-infección catéter en DP ¿Fármacos?	Revisiones dentales periódicas Revisión AAVV actual y previos Esperar estudios de intervención con antibióticos macrólidos Embolización o trasplantomía ¿Suplementos nutricionales? Corregir volemia: diuréticos, UF Membranas biocompatibles Utilizar agua ultrapura Buscar activamente y tratar ¿IECA, ARAI, estatinas, AAS?
Fibrinógeno	Reducir la actividad procoagulante	Cesar tabaquismo en fumadores Dieta y ejercicio en sobrepeso

AAV: aspirina; AAVV: accesos vasculares; DM: diabetes mellitus; DP: diálisis peritoneal; IRC: insuficiencia renal crónica; PA: presión arterial; PCR: Proteína C reactiva; TR: trasplante renal; UF: ultrafiltración.

A. CASES

4. OBESIDAD

- a) La obesidad se asocia con un mayor riesgo cardiovascular en pacientes trasplantados renales (Nivel de evidencia B). La relación entre obesidad y riesgo cardiovascular en hemodiálisis no es clara, pero posiblemente también sea un factor de riesgo en IRC y diálisis (Nivel de evidencia C).
- b) La obesidad acelera la progresión de las nefropatías y posiblemente disminuye la supervivencia del injerto en trasplante renal (Nivel de evidencia C).

5. HOMOCISTEÍNA

- a) La hiperhomocisteinemia es un factor de riesgo cardiovascular en pacientes renales, aunque la evidencia en pacientes en hemodiálisis no es clara, posiblemente por la presencia asociada de diversos factores de confusión (Nivel de evidencia B).
- b) Es aconsejable medir los niveles de homocisteína anualmente en los pacientes renales (nivel de evidencia C).
- c) No hay evidencias de que el tratamiento vitamínico reduzca el riesgo cardiovascular, pero es aconsejable el tratamiento con folato a dosis bajas (1-2 mg/día) en pacientes renales con hiperhomocisteinemia (niveles > 15 mmol/l) (nivel de evidencia C). El tratamiento con ácido fólico debe combinarse con vitamina B₆ (50 mg/día) y B₁₂ (1 mg/día) para evitar complicaciones hematológicas, neurológicas e inmunológicas.

7. PROTEÍNA C REACTIVA (PCR) - INFLAMACIÓN

- a) La inflamación es un factor de riesgo cardiovascular en los pacientes renales (Nivel de evidencia C), aunque no se conoce todavía si la inflamación es causa o consecuencia de la enfermedad cardiovascular.
- b) Es aconsejable medir periódicamente los niveles de PCR (cada 3 meses) en pacientes renales (Nivel de evidencia C).
- c) Aunque no se ha demostrado la eficacia del tratamiento antiinflamatorio en reducir la morbimortalidad cardiovascular en estos pacientes, es recomendable seguir estrategias para reducirla (Nivel de evidencia C).

8. FIBRINÓGENO

- a) El fibrinógeno es un marcador de riesgo cardiovascular en pacientes en hemodiálisis (Nivel de evidencia B). Su asociación es discutida en el trasplante renal y desconocida en pacientes con IRC o en diálisis peritoneal.
- b) Dado que su determinación es fácil y barata se aconseja medir los niveles de fibrinógeno cada 6 meses en pacientes renales, especialmente en pacientes en hemodiálisis (Nivel de evidencia C).

Bibliografía básica

1. London GM. Cardiovascular disease in chronic renal failure: pathophysiologic aspects. *Semin Dial* 16: 85-94; 2003.
2. Peters ND, Schilling RJ, Kanagaratnam P, Markides V. Atrial fibrillation: strategies to control, combat and cure. *Lancet* 359: 593-603, 2002.
3. Wesson DE. The relationship of cigarette smoking to end-stage renal disease. *Semin Nephrol* 23: 317-23, 2003
4. Hall JE, Henegar JR, Dwyer TM, Liu J, da Silva AA, Kuo JJ, y cols. Is obesity a major cause of chronic kidney disease?. *Adv Renal Replac Ther* 11: 41-54, 2004.
5. Jindal RM, Zawada ET Jr. Obesity and kidney transplantation. *Am J Kidney Dis*.43:943-52, 2004.
6. European Best Practice Guidelines for hemodialysis (part 1). Section VII. Vascular disease and risk factors. *Nephrol Dial Transplant* 17(supl 7): 88-109, 2002.
7. EBPG Expert Group on Renal Transplantation. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.5.5. Cardiovascular risks. *Nephrol Dial Transplant* 17 (Supl 4):28-29, 2002.
8. Kaysen GA. Role of inflammation and its treatment in ESRD patients. *Blood Purif* 20:70-80, 2002.

INTRODUCCIÓN

Diversos estudios epidemiológicos han demostrado que la insuficiencia renal crónica (IRC), incluso en sus fases más incipientes, se asocia con un aumento del riesgo cardiovascular, que es igual o superior al descrito en pacientes diabéticos o con historia de infarto de miocardio previa²⁹¹. En los pacientes en diálisis la prevalencia de enfermedad cardiovascular es muy elevada y la mortalidad por esta causa es 10-30 veces superior a la de la población general^{1,291}. Aunque el riesgo cardiovascular en pacientes trasplantados renales es inferior al de los pacientes en diálisis, éste sigue siendo superior al de la población general^{292,293}. De hecho, esta patología constituye su principal causa de muerte²⁹⁴.

La prevalencia de factores de riesgo "clásicos" (hipertensión, dislipemia, tabaquismo, diabetes, etc.) y de enfermedad cardiovascular es elevada en los pacientes renales y podría explicar en parte el exceso de morbimortalidad cardiovascular que presentan. Sin embargo, los estudios epidemiológicos apuntan a que este mayor riesgo cardiovascular no se explica únicamente por la elevada prevalencia de factores de riesgo o de enfermedad cardiovascular^{295,296}, por lo que se ha invocado el papel de factores o marcadores de riesgo emergentes (lipoproteína (a), hiperhomocisteinemia, inflamación, estrés oxidativo, etc.); así como de factores propios de la uremia (anemia, alteraciones del metabolismo calcio-fósforo, hipervolemia, etcétera). La prevalencia de los nuevos factores de riesgo es elevada en los pacientes con enfermedad renal^{57,297} y las evidencias indican que juegan un papel importante en el desarrollo de sus complicaciones cardiovasculares²⁹⁸. En los pacientes con trasplante renal los factores de riesgo tradicionales tampoco explican totalmente la elevada morbimortalidad cardiovascular, por lo que se ha postulado un papel contribuyente para los nuevos factores de riesgo²⁹⁹ o para la inmunosupresión. Ver capítulos 14 y 15^{300,301}.

En este artículo se tratarán algunos nuevos factores-marcadores de riesgo cardiovascular, aunque no se discutirá sobre la anemia o las alteraciones del metabolismo calcio-fósforo, factores que condicionan la morbimortalidad, especialmente cardiovascular, en pacientes con insuficiencia renal crónica, y que serán motivo de futuras guías.

HIPERTROFIA VENTRICULAR IZQUIERDA

La hipertrofia ventricular izquierda (HVI) es un factor de riesgo cardiovascular bien reconocido en la población general³⁰². En el curso de la enfermedad

renal la HVI se desarrolla precozmente y su prevalencia aumenta de forma inversa al nivel de función renal³⁰³⁻³⁰⁵. Es, además, la alteración cardíaca más frecuente en los pacientes con IRC terminal³⁰⁶⁻³⁰⁸. La masa del ventrículo izquierdo aumenta progresivamente durante el tratamiento con diálisis, incluso en pacientes normotensos^{309,310}. Tras el trasplante renal, la HVI y la miocardiopatía dilatada mejoran, principalmente durante los dos primeros años, aunque no se normalizan^{311,312}.

Los mecanismos implicados en el desarrollo de esta complicación son la sobrecarga de presión y la sobrecarga de volumen. La sobrecarga de presión es inducida por la hipertensión arterial (HTA), la rigidez de las grandes arterias (arteriosclerosis) o la estenosis aórtica, y conduce al desarrollo de HVI concéntrica. La sobrecarga de volumen es inducida por la hipervolemia crónica, la anemia o la circulación hiperdinámica generada por el acceso vascular (fístula arteriovenosa), que se asocian con un aumento del gasto cardíaco y favorece el desarrollo de una HVI excéntrica⁶⁴. Para un mismo nivel de presión arterial, los pacientes renales presentan un índice de masa del ventrículo izquierdo (VI) superior al de pacientes no renales, indicando que otros factores contribuyen a su desarrollo³¹³. Existe una relación inversa entre niveles de hemoglobina y masa del ventrículo izquierdo en pacientes en diálisis^{64,134} y en trasplantados renales³¹², apoyando el papel de la anemia en el desarrollo de esta complicación. Los cambios en la estructura y geometría arteriales en pacientes renales se asocian con aumento de la rigidez arterial y un retorno más precoz de las ondas reflejas que favorece el desarrollo de HVI³¹⁵. De hecho, la velocidad de la onda pulso (un marcador de rigidez arterial) se relaciona estrecha y directamente con la masa del VI en pacientes en diálisis^{64,316}. El volumen de líquido extracelular o la sobrehidratación crónica también se relacionan con la masa del VI, sugiriendo la contribución de la hipervolemia en el desarrollo de HVI en pacientes en diálisis³¹⁷. Otros factores que se han implicado en su desarrollo son el hiperparatiroidismo secundario (la hormona paratiroidea es un factor facilitador del crecimiento de los miocardiocitos), la activación del sistema renina-angiotensina y de la endotelina-1 locales, la hiperactividad simpática, la apnea del sueño, la inflamación, la hiperhomocisteinemia, los niveles elevados de dimetilarginina asimétrica (ADMA), o las calcificaciones valvulares o vasculares, entre otros^{64,314,316,318}. En pacientes trasplantados renales la disfunción del injerto y la terapia inmunosupresora también parecen estar implicadas en la progresión de la HVI³¹⁹. De entre los factores mencionados en el desarrollo y mantenimiento de la HVI en

A. CASES

los pacientes renales, la hipertensión arterial y la anemia son los predictores más potentes.

La HVI comienza siendo un fenómeno adaptativo a la sobrecarga de presión y/o volumen, pero a largo plazo se convierte en un fenómeno de mala adaptación. La HVI, especialmente la forma concéntrica, se asocia con una disminución de la compliance del ventrículo izquierdo, lo que conlleva una disfunción diastólica⁶⁴. Por un lado, la hipervolemia puede conducir más fácilmente a un aumento de presión en la aurícula izquierda y predisponer al edema pulmonar; y por otro lado una disminución de la presión de llenado, por ejemplo durante la ultrafiltración en hemodiálisis, predispone a una caída brusca de la misma y favorece la aparición de hipotensión intradiálisis³²⁰. La HVI aumenta la resistencia vascular coronaria y produce un desequilibrio entre el aumento de la demanda miocárdica de oxígeno por el ventrículo hipertrófico y la reserva coronaria disminuida⁵⁹. Este hecho y la rigidez de los grandes vasos que contribuye a la alteración de la perfusión miocárdica, podría explicar la elevada prevalencia de cardiopatía isquémica en ausencia de estenosis coronaria significativa en pacientes en diálisis³²¹. La fibrosis intersticial es especialmente marcada en los pacientes urémicos³²², contribuye a la isquemia miocárdica e induce inestabilidad eléctrica al favorecer las arritmias de reentrada, lo que puede favorecer la muerte súbita, frecuente en estos pacientes⁵⁹.

En estudios prospectivos de pacientes en diálisis la HVI se asocia con un mayor riesgo de disfunción diastólica, fallo cardíaco recurrente y muerte^{306-308,323-329}. En estudios retrospectivos la presencia de HVI se asociaba con un mayor riesgo de mortalidad en pacientes en diálisis peritoneal³³⁰, así como con una mayor mortalidad y desarrollo de insuficiencia cardíaca en pacientes trasplantados³³¹. Hasta el momento actual, no existen estudios prospectivos sobre el valor pronóstico de la HVI en pacientes con IRC.

Tampoco se dispone de estudios controlados que demuestren que un tratamiento multifactorial reduzca la morbimortalidad cardiovascular en pacientes renales, pero la reducción de la HVI se asocia con un mejor pronóstico en pacientes en diálisis³⁰⁸, como se ha demostrado en pacientes hipertensos no urémicos en estudios controlados²⁸⁹.

Es recomendable disponer de un ecocardiograma basal y realizar ecocardiogramas seriados cada 12-24 meses. Para conseguir la regresión de la HVI es necesario un enfoque multifactorial, que incluya el control de la presión arterial, volemia, anemia, sobrepeso, mejora de la compliance arterial e inhibición del sistema renina-angiotensina. Para controlar la volemia debe aconsejarse restricción salina y diu-

réticos, o ultrafiltración agresiva en pacientes en diálisis³³². La diálisis corta diaria o la hemodiálisis nocturna reducen la presión arterial y la HVI y los cambios de estos parámetros se relacionan estrechamente con reducción de la sobrecarga hídrica tras el cambio de técnica^{333,334}. Los pacientes en diálisis peritoneal nocturna con cicladora presentan una masa VI superior a los pacientes en CAPD, lo que se atribuye a la hipervolemia diurna relativa en el primer tipo de pacientes³³⁵.

En trasplantados renales el control de otros factores de riesgo, como el sobrepeso o el tipo de terapia inmunosupresora (esteroides), así como el cierre de la fístula arteriovenosa, podrían favorecer la reducción de la HVI³³⁶.

Para prevenir la HVI es muy importante un control óptimo de la presión arterial (PA < 130/80 mm Hg) desde fases precoces de la enfermedad renal. La inhibición del sistema renina-angiotensina, mediante IECA o ARAI, induce una regresión de la masa ventricular izquierda, que es superior a la esperada por la reducción de las cifras tensionales, en la población general^{337,338}. Los IECA o ARAI reducen la masa del VI en pacientes con IRC, en diálisis y en trasplantados renales³³⁹⁻³⁴⁶. Además se asocian con una menor mortalidad en pacientes con IRC y en diálisis^{6,347,348}. La corrección parcial de la anemia con factores eritropoyéticos se asocia con una reducción parcial, aunque no la normalización, de la masa del ventrículo izquierdo en pacientes en diálisis^{349,350}. En pacientes en prediálisis la corrección precoz y completa contribuye a la regresión completa de la HVI, sugiriendo la necesidad de su abordaje precoz. También es efectivo el control adecuado del metabolismo calcio-fósforo que puede prevenir las calcificaciones cardiovasculares (aumentan la rigidez arterial y favorecen la disfunción valvular). Por otra parte, los IECA, ARAI y los calcioantagonistas han demostrado que mejoran la compliance arterial en pacientes en diálisis^{343,353} (Tabla 32).

FIBRILACIÓN AURICULAR

La fibrilación auricular es la arritmia clínica más frecuente en la población general. Afecta a un 5% de la población con edad > 65 años. Su incidencia y prevalencia están aumentando con el mayor envejecimiento de la población. Se asocia con una mayor morbimortalidad en la población general y es la principal causa de ACV embólico⁴⁰. Por su forma de presentación la fibrilación auricular puede clasificarse en: paroxística (autolimitada espontáneamente en < 48 h), persistente (se mantiene > 48 horas pero es reversible con cardioversión) o permanente.

Tabla 32. Factores de riesgo de desarrollo de HVI y su tratamiento

FACTORES DE RIESGO	TRATAMIENTO
Hipertensión arterial	PA objetivo < 130/80 mm Hg IECAs, ARAII
Anemia	Si Hb < 11 g/dl → factores eritropoyéticos
Normovolemia	Restricción salina, diuréticos o ultrafiltración si diálisis (¿Diálisis más frecuentes o prolongadas?)
Normopeso	Restricción calórica y ejercicio físico
Rigidez arterial y prevención de calcificaciones cardiovasculares	Control metabolismo Ca-P. ¿IECA, ARAII, calcioantagonistas?
Circulación hiperdinámica	¿Ligadura fístula A-VI si TR funcional?

No hay estudios de prevalencia de fibrilación auricular en pacientes con IRC. Esta arritmia parece ser más frecuente en los pacientes en diálisis que en la población general³⁵⁴, y se observa frecuentemente durante la sesión de hemodiálisis, aunque revierte a las pocas horas de su finalización³⁵⁴. De hecho, los factores de riesgo de desarrollo de fibrilación auricular, como la edad, hipertensión arterial, dilatación cardíaca o alteraciones del metabolismo calcio-fósforo son más frecuentes en los pacientes en diálisis que en la población general. La prevalencia de fibrilación auricular en diálisis oscila entre el 5,4% en un estudio japonés y el 13,6% y 14,2% en dos estudios occidentales³⁵⁵⁻³⁵⁷. En un estudio retrospectivo la incidencia de fibrilación auricular que requirió hospitalización fue de 12,5/1.000 pacientes-año y los factores de riesgo para su desarrollo fueron la edad, la hemodiálisis (*versus* diálisis peritoneal), o el uso de digoxina al inicio del estudio³⁵⁸. La incidencia de fibrilación auricular que precisó hospitalización también fue elevada en trasplantados renales (5,8/1.000 pacientes año) siendo los factores de riesgo la edad, obesidad, rechazo o pérdida del injerto, y uso de ciclosporina (*versus* tacrolimus)³⁵⁹.

La fibrilación auricular se asocia con una mayor mortalidad, sobre todo cardiovascular, y con un mayor riesgo de fenómenos tromboembólicos en pacientes en diálisis^{355,356,358}. En trasplantados renales el riesgo de mortalidad, sobre todo de causa cardiovascular, es un 34% superior en pacientes con fibrilación auricular³⁵⁹.

El tratamiento de la fibrilación auricular en la población general consiste en intentar revertir y

mantener el ritmo sinusal. Asimismo, en pacientes renales, debe intentarse la reversión a ritmo sinusal mediante cardioversión farmacológica (con amiodarona, flecainida o propafenona) o eléctrica. El aclaramiento renal de amiodarona es mínimo y el de propafenona es principalmente hepático, por lo que no precisan ajustes de dosis en IRC. El aclaramiento de flecainida está alterado en presencia de IRC, por lo que es prudente una reducción de dosis³⁶⁰. La cardioversión eléctrica es de elección para pacientes con inestabilidad hemodinámica. Una vez revertida la arritmia debe mantenerse el ritmo sinusal mediante antiarrítmicos, como amiodarona, sotalol o propafenona. El sotalol tiene una excreción predominantemente renal, por lo que precisa reducción de dosis. La adición de IECA o ARAII favorece el mantenimiento del ritmo sinusal en pacientes no renales que han sido cardiovertidos^{362,363}. La digoxina carece de efecto para mantener el ritmo sinusal. Si no se puede revertir a ritmo sinusal, el objetivo será controlar el ritmo ventricular y la prevención de complicaciones tromboembólicas⁴⁰. Los calcioantagonistas no dihidropiridínicos (verapamil, diltiazem) y los betabloqueantes son superiores a la digoxina para controlar la frecuencia ventricular en la población general, aunque esta última está indicada en casos asociados a insuficiencia cardíaca o disfunción sistólica. La anticoagulación con cumarínicos ha demostrado su eficacia en la prevención del ACV y de fenómenos tromboembólicos en pacientes con fibrilación auricular y factores de riesgo de embolismo. La aspirina a dosis altas, aunque inferior a los anticoagulantes, es también eficaz en su prevención³⁶⁴. Se aconseja iniciar tratamiento anticoagulante y mantener un INR entre 2,0 y 3,0 en los pacientes de alto riesgo (edad > 65 años, historia de hipertensión, diabetes, historia de ACV o AIT, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad coronaria o enfermedad valvular)^{40,365}. La aspirina (325 mg/día) puede utilizarse en pacientes de bajo riesgo o en los que está contraindicado el uso de cumarínicos. En pacientes con IRC grave y fibrilación auricular el uso de anticoagulación es controvertido dado el mayor riesgo de sangrado que presentan estos pacientes. De hecho, clásicamente se ha contraindicado la anticoagulación en pacientes con insuficiencia renal avanzada^{360,364,365}. Además, los estudios de intervención han excluido generalmente a pacientes renales; por lo que desconocemos la eficacia y seguridad de la anticoagulación en los mismos. En un estudio retrospectivo el tratamiento anticoagulante en pacientes en diálisis aumentaba por cinco el riesgo de sangrado respecto a la población general que recibe cumarínicos y 2,36 veces respecto a la pobla-

A. CASES

ción en diálisis que no los recibe³⁶¹. Aunque los autores sugirieron que dado el alto riesgo de accidentes tromboembólicos en estos pacientes³⁵⁵, y que las complicaciones hemorrágicas asociadas a la anticoagulación son principalmente del tracto digestivo y no fatales, debe valorarse individualmente el riesgo-beneficio del tratamiento anticoagulante en los pacientes con IRC grave o en diálisis con fibrilación auricular (Tabla 33). Ver capítulo 11.

Hasta que no dispongamos de estudios prospectivos en pacientes renales con fibrilación auricular es razonable seguir las guías sobre tratamiento de la misma³⁶⁴ en pacientes con insuficiencia renal leve-moderada o en trasplantados con función renal conservada. En pacientes con insuficiencia renal avanzada o en diáli-

Tabla 33. Objetivos del tratamiento de la fibrilación auricular en pacientes con insuficiencia renal crónica

OBJETIVO	TRATAMIENTO
Reversión a ritmo sinusal	Cardioversión farmacológica (amiodarona, propafenona, flecainida) o eléctrica (si paciente inestable)
Mantenimiento del ritmo sinusal	Amiodarona, propafenona ¿Asociar IECA o ARAII?
Control de la frecuencia ventricular	Betabloqueantes, verapamil, diltiazem. Digoxina si hay insuficiencia cardíaca
Prevención de los accidentes tromboembólicos	Anticoagulación (INR 2,0-3,0) en pacientes de alto riesgo con IRC leve-moderada o trasplante funcionante Aspirina 325 mg/d si riesgo bajo o contraindicación de anticoagulación (¿IRC avanzada o diálisis?)

sis deberá hacerse una valoración individualizada de la relación-riesgo beneficio del tratamiento anticoagulante, dado el mayor riesgo de sangrado. La aspirina podría ser una buena alternativa, ya que, aunque menos eficaz que la anticoagulación, reduce el riesgo en pacientes no renales con fibrilación auricular, y su uso se asocia con un menor riesgo de sangrado en pacientes en diálisis³⁶⁷. Los nuevos inhibidores de la trombina, como ximelagatrán, que presentan una eficacia similar en la prevención de eventos tromboembólicos en pacientes con fibrilación auricular, sin necesidad de monitorizar la coagulación, y con un menor riesgo de sangrado que los cumarínicos

en la población general, podrían ser de utilidad en el tratamiento de la fibrilación auricular en los pacientes urémicos, aunque todavía no hay estudios de eficacia y seguridad de estos fármacos en pacientes renales³⁶⁶.

TABAQUISMO

El tabaquismo es un factor de riesgo cardiovascular reconocido en la población general y un evidente predictor de aterosclerosis. La prevalencia del uso del tabaco en pacientes con enfermedad renal en sus diferentes estadios es similar a la de la población general. Sin embargo, con insuficiencia renal, el acúmulo de nicotina es más elevado³⁶⁸.

El tabaquismo se ha implicado como factor de riesgo cardiovascular en pacientes en diálisis desde hace años^{369,370}. Los datos recientes del *USRDS Wave 2 Study* otros indican que el tabaquismo se asocia con un mayor riesgo de desarrollo de insuficiencia cardíaca *de novo*, infarto de miocardio, vasculopatía periférica, y mortalidad en pacientes en hemodiálisis^{327,371-374}.

Tabla 34. Medidas para detección y control del tabaquismo en los pacientes con insuficiencia renal crónica

1. Averiguar de forma sistemática qué pacientes son fumadores.
2. Analizar el grado de adicción del paciente y su disposición para dejar de fumar.
3. Aconsejar con firmeza a todos los fumadores a abandonarlo.
4. Ayudar a establecer una estrategia para dejar de fumar, incluyendo el consejo conductual, la terapia de sustitución con nicotina o el tratamiento farmacológico.
5. Acordar un calendario de visitas de control y seguimiento.

Estudios transversales han demostrado, en su mayor parte, una prevalencia aumentada de enfermedad cardiovascular en pacientes con IRC o en diálisis en fumadores que en no fumadores^{296,375-385}. En pacientes en diálisis favorece la rigidez arterial y el desarrollo de HVI^{324,352}.

En estudios prospectivos el tabaco es un factor de riesgo de eventos coronarios en pacientes trasplantados³⁸⁶. En estudios retrospectivos se asocia con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares y muerte^{293,387-390}. El riesgo es dosis-dependiente y se reduce tras 5 años de su abandono³⁸⁸.

También se ha demostrado que se asocia con un mayor riesgo de progresión de enfermedad renal, especialmente de nefropatía diabética y de fallo del injerto³⁹¹. Los mecanismos potenciales por los que el

tabaquismo favorecería la progresión de la enfermedad renal serían: la activación simpática, el aumento de citoquinas como TGF- β o endotelina-1 y el aumento del estrés oxidativo.

Las medidas para la detección y control del hábito tabáquico se exponen en la Tabla 34.

OBESIDAD

La relación entre obesidad y mortalidad global y cardiovascular está bien establecida en la población general³⁹²⁻³⁹⁴. La obesidad desencadena una cascada de alteraciones que incluyen resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, dislipemia, aterosclerosis e hipertensión. También induce inflamación, con aumento de citoquinas proinflamatorias y del estrés oxidativo^{395,396}.

En pacientes con IRC no hay estudios sobre la relación entre obesidad y eventos cardiovasculares o mortalidad, pero ésta se asocia con un mayor deterioro de la función renal y el desarrollo de proteinuria^{397,398}. Se ha descrito también que la obesidad se asocia con un mayor riesgo de desarrollar IRC terminal en varones³⁹⁹. En pacientes en hemodiálisis la mayoría de los grupos han descrito una relación inversa entre índice de masa corporal (IMC) y mortalidad total⁴⁰⁰⁻⁴⁰⁶ o cardiovascular^{400,401}, aunque otros grupos no han encontrado asociación^{407,408} o incluso una relación directa entre IMC y mortalidad^{370,409}. Esta aparente diferencia con la población general podría explicarse por el fenómeno de la causalidad reversa⁴¹⁰, ya que los pacientes en diálisis tienen un mayor grado de inflamación y malnutrición; y ambos se asocian con un menor IMC y son potentes predictores de mortalidad. En este sentido, un estudio reciente ha demostrado una relación directa entre IMC y eventos coronarios en pacientes en diálisis⁴¹¹, aunque la mortalidad fue superior en pacientes con un IMC menor. En pacientes en diálisis peritoneal no hay trabajos publicados sobre la relación entre obesidad y riesgo cardiovascular; la relación entre IMC y mortalidad es variable en los diferentes estudios^{406,412,413}.

El sobrepeso y la obesidad central son frecuentes en los trasplantados renales. En estos pacientes la obesidad se asocia con una mayor prevalencia de otros factores de riesgo cardiovascular, principalmente dislipemia o diabetes⁴¹⁴⁻⁴¹⁶; y parece asociarse con una mayor mortalidad^{417-420,422,425,429}, especialmente de causa cardiovascular^{419,422}, aunque no todos los autores están de acuerdo^{421,423,424,426-428,430}. También parece asociarse con una menor supervivencia del injerto^{417-421,425,429}, aunque existen notables discrepancias^{422,423,426-428,430} en la literatura.

La obesidad es un factor de riesgo cardiovascular y renal modificable en los pacientes renales, aunque la relación no es tan clara en pacientes en hemodiálisis. Por ello debe determinarse el IMC y la grasa abdominal (perímetro de la cintura). Es aconsejable reducir el peso en pacientes renales obesos (IMC \geq 30 kg/m²) o con sobrepeso (IMC 25-29 kg/m²). Puede ser aconsejable la colaboración con médicos dietistas y psicoterapeutas. En trasplantados renales la retirada de esteroides puede favorecer la reducción de peso⁴³¹.

HOMOCISTEÍNA

La homocisteína es un aminoácido sulfurado derivado de la metionina cuyo metabolismo depende de la vitamina B₁₂ y el ácido fólico. La asociación entre homocisteína y enfermedad cardiovascular ha sido documentada en varios estudios epidemiológicos en la población general⁴³²⁻⁴³⁴. Niveles moderadamente elevados de homocisteína (> 15 μ mol/l) se asocian con enfermedad oclusiva arterial y venosa; y su relación con la enfermedad cardiovascular es dosis-dependiente^{433,435}.

Los niveles de homocisteína se encuentran moderadamente elevados desde fases iniciales de la IRC y aumentan con el deterioro de la función renal^{57,435,436}. En pacientes en diálisis los niveles de homocisteína están muy elevados (3-4 veces superiores a los de la población general) y la prevalencia de hiperhomocisteinemia alcanza el 85-90%⁴³⁷. Aunque los niveles de homocisteína descienden después del trasplante renal⁴³⁸, la prevalencia de hiperhomocisteinemia en estos pacientes es también elevada (50-75%)⁴³⁹.

Los mecanismos por los que la homocisteína está elevada en la IRC no están aclarados, ya que su excreción renal sólo representa el 1% de su eliminación. Entre las posibles causas se describen: la disminución de la función renal, tal vez a través de la acumulación de sustancias tóxicas que inhiben su metabolismo, o de una reducción de la degradación renal de este aminoácido; el déficit o alteración del metabolismo de folatos, vitamina B₆ y B₁₂⁴⁴⁰; la mutación C677T de la metilentetrahidrofolatorreductasa (MTHFR)⁴⁴¹, o la inmunosupresión (ciclosporina) en trasplantados renales⁴³⁸.

Algunos estudios prospectivos han demostrado una asociación positiva entre niveles de homocisteína y eventos cardiovasculares fatales y no fatales en pacientes en diálisis⁴⁴²⁻⁴⁴⁶ o con IRC⁴⁴⁷; aunque otros estudios han observado ausencia de relación^{381,448-450}, o incluso una relación negativa⁴⁵¹⁻⁴⁵⁴. Estudios transversales han descrito niveles superiores⁴⁵⁵⁻⁴⁵⁷, similares^{460,461}, o disminuidos^{454,462} de este aminoácido en

A. CASES

pacientes con IRC o en diálisis y enfermedad cardiovascular, respecto a aquellos que no la presentan. Los niveles de homocisteína se han asociado con aterosclerosis carotídea en varios estudios^{379,445,463,464}, con calcificación coronaria³⁸¹ o con HVI⁴⁶⁵. No se ha observado asociación entre niveles de homocisteína y activación de la hemostasia en estos pacientes⁴⁶⁶. En pacientes trasplantados renales estudios prospectivos^{386,467}, de caso control⁴⁶⁸ o transversales⁴⁶⁹ han hallado asociación entre niveles de homocisteína y enfermedad cardiovascular, así como con HVI⁴⁷⁰, aunque no con mortalidad⁴⁷¹.

La falta de una relación clara entre homocisteína y enfermedad cardiovascular en los pacientes en diálisis podría explicarse por la frecuente coexistencia de otros factores de confusión. La homocisteína presenta una estrecha relación con el estatus nutricional y los niveles de albúmina en estos pacientes^{442,453,462}, ya que más del 70% de la homocisteína plasmática está ligada a proteínas, especialmente a la albúmina. Los pacientes diabéticos urémicos presentan niveles de homocisteína menores; y la inflamación, frecuente en estos pacientes, se asocia con niveles disminuidos de la misma⁴⁴⁰. La malnutrición, la diabetes y la inflamación son predictores potentes de mortalidad en los pacientes urémicos. Así pues, la coexistencia de estos factores podría enmascarar el aumento del riesgo cardiovascular asociado a la hiperhomocisteinemia en los pacientes renales. También es controvertido el posible papel de los polimorfismos de la MTHFR sobre el riesgo cardiovascular en los pacientes en diálisis o trasplante. Mientras estudios prospectivos no han demostrado ninguna asociación, los estudios transversales muestran grandes discrepancias^{445,462,471-474}.

Los pacientes renales muestran una resistencia a las dosis de vitaminas utilizadas en la población general para reducir los niveles de homocisteína. El tratamiento con ácido fólico o folínico a dosis suprafisiológicas reduce un 30-40%, pero no normalizan, los niveles de homocisteína en los pacientes en hemodiálisis⁴⁷⁵. Además, un estudio prospectivo no ha demostrado que la administración de dosis altas de ácido fólico (5 o 15 mg/d), reduzca la morbimortalidad cardiovascular en los pacientes en diálisis respecto a aquellos que tomaban dosis de 1 mg/d⁴⁵². El tratamiento vitamínico tampoco mejora objetivos secundarios, como la rigidez arterial⁴⁷⁶, o la función endotelial en la mayoría de estudios en pacientes en diálisis o con IRC⁴⁷⁷⁻⁴⁷⁹, aunque otros estudios han observado mejoría de la misma en pacientes jóvenes con IRC⁴⁸⁰ o en diálisis⁴⁸¹. El ácido fólico sí parece mejorar los parámetros de peroxidación lipídica^{482,483}. Tal vez, la falta de efecto beneficioso del tratamiento vitamínico se deba a que no se consiguen normalizar las

cifras de homocisteína en la mayoría de pacientes en diálisis. La administración de N-acetilcisteína (NAC) a dosis altas por vía endovenosa⁴⁸⁴; la utilización de membranas de diálisis de superflujos⁴⁸⁵⁻⁴⁸⁷, la diálisis lenta nocturna⁴⁸⁸, o la hemodiálisis o hemodiafiltración *on-line* diarias^{489,490} reducen significativamente los niveles de este aminoácido. Tal vez estos tratamientos, al conseguir una mayor reducción de los niveles de homocisteína, puedan reducir la morbimortalidad cardiovascular.

El tratamiento vitamínico de la hiperhomocisteinemia en la IRC y el trasplante renal es más fácil que en los pacientes en diálisis, ya que consigue normalizar sus niveles en un porcentaje elevado de pacientes. Hay dos estudios prospectivos en marcha: *Homocysteinemia in Kidney and End-Stage Renal Disease (HOST) study* en pacientes con IRC o enfermedad renal terminal y el *Folic Acid for Vascular Outcome Reduction in Transplantation (FAVORIT) study* en trasplantados renales para demostrar la utilidad de dosis elevadas de ácido fólico en la reducción de eventos cardiovasculares en estos pacientes. Es prometedora la observación de que el tratamiento vitamínico parece retrasar la progresión de la aterosclerosis carotídea⁴⁹¹ y mejora el estrés oxidativo⁴⁹² en pacientes trasplantados renales.

La determinación de los niveles de homocisteína en los pacientes renales para evaluar el riesgo cardiovascular es controvertido según las recientes guías europeas en diálisis y trasplante^{31,493}, aunque parece que niveles de homocisteína > 30 $\mu\text{mol/l}$ se asocian a un mayor riesgo cardiovascular en los pacientes renales⁴³⁵. Por ello es aconsejable determinar sus niveles en pacientes renales una vez al año, salvo que se monitorice el tratamiento vitamínico, en cuyo caso se realizará a las 2 semanas y 3 meses del tratamiento. Aunque no disponemos todavía de estudios prospectivos que demuestren que la reducción de los niveles de homocisteína disminuya la morbimortalidad cardiovascular en estos pacientes, es razonable considerar el tratamiento con dosis bajas con ácido fólico (1-2 mg/día)⁴⁷⁵, dado lo barato y seguro de este tratamiento (aunque las evidencias a largo plazo son limitadas), así como por sus efectos beneficiosos sobre la función endotelial y el estrés oxidativo. Para evitar complicaciones hematológicas, neurológicas e inmunológicas el tratamiento con ácido fólico debe combinarse con vitamina B₁₂ (1 mg/día) y vitamina B₆ (50 mg/día).

INFLAMACIÓN-PROTEÍNA C REACTIVA

La inflamación es un fenómeno crítico en la fisiopatología de la aterosclerosis⁴⁹⁵. Estudios prospectivos en la población general han demostrado que los nive-

les de proteína C reactiva (PCR), un marcador de inflamación, son predictores independientes de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular^{496,497}, así como su asociación con el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 y con el síndrome metabólico⁴⁹⁸. La inflamación se asocia con un perfil proaterogénico con elevación de la Lp (a), fibrinógeno, disfunción endotelial, alteración de las lipoproteínas, así como una disminución de apolipoproteína A1, entre otras. Existen evidencias de un estado inflamatorio en pacientes con IRC^{57,499-504}, que aumenta con el grado de disfunción renal^{157,504}, así como en diálisis^{464,505-508}. Los pacientes en diálisis presentan el mayor grado de inflamación (30-60% de los mismos) y los trasplantados renales muestran unos niveles de PCR inferiores a los pacientes en diálisis^{509,510}.

Las causas de este estado inflamatorio en los pacientes con IRC serían el aclaramiento renal disminuido de citoquinas proinflamatorias, el estado urémico, el estrés oxidativo, la presencia de otras comorbilidades (insuficiencia cardíaca, hipervolemia, diabetes, enfermedades inflamatorias, etc.), la enfermedad de base (por ejemplo, una enfermedad sistémica), o las infecciones persistentes (Chlamydia, orales, etcétera). En pacientes en hemodiálisis la exposición a membranas de diálisis (especialmente las celulósicas que son menos biocompatibles), la baja calidad bacteriológica del dializado, la presencia de cuerpos extraños (prótesis de PTFE, catéteres) que pueden además presentar infección evidente u oculta, o de injertos renales no funcionantes^{511,512} también pueden contribuir. En pacientes en diálisis peritoneal pueden tener un papel contribuyente los episodios clínicos o latentes de peritonitis o la exposición a la solución de líquido peritoneal, que puede contener sustancias bioincompatibles o endotoxinas⁵¹¹. En el trasplante renal la insuficiencia renal o el rechazo del injerto parecen contribuir al fenómeno inflamatorio.

En numerosos estudios prospectivos la inflamación, definida por unos niveles elevados de PCR o de citoquinas proinflamatorias, son un potente predictor independiente de morbilidad cardiovascular y total en la mayoría de estudios en pacientes con IRC, o en diálisis, aunque no en todos^{503,504,512-526}. Los niveles de PCR también predicen la mortalidad total y cardiovascular⁵²⁷, así como el desarrollo de enfermedad coronaria³⁸⁶ y eventos cardiovasculares⁵¹⁰ en pacientes trasplantados renales.

En estudios transversales, los pacientes con IRC, en diálisis o trasplantados renales con enfermedad cardiovascular muestran unos niveles superiores de PCR a los pacientes que no la presentan⁵²⁹⁻⁵³². Los niveles de PCR se correlacionan con el grado de aterosclerosis carotídea en pacientes con IRC⁴⁹⁹, en hemodiálisis^{381,464,528,533,538} o en diálisis peritoneal^{463,534}, aunque no en todos los estudios⁵³⁵; así como con su progresión en el tiempo en pacientes en diálisis; también se ha relacionado con aterosclerosis de la aorta torácica en pacientes en diálisis y trasplantados renales⁵³⁶ y con HVI⁵³⁹⁻⁵⁴⁰, mientras que su regresión durante el seguimiento se asocia inversamente con los niveles de PCR³⁵².

Todavía no está esclarecido si la inflamación crónica es la causa o la consecuencia de la enfermedad cardiovascular. Aunque la evidencia epidemiológica relaciona estrechamente la inflamación con un peor pronóstico en los pacientes renales, no existen estudios controlados que demuestren la eficacia de las estrategias antiinflamatorias para reducir el riesgo cardiovascular o la mortalidad en estos pacientes, por lo que no existe un tratamiento reconocido⁵⁰⁹ (Tabla 31). Los IECA y ARAII han demostrado efectos antiinflamatorios y reducen la producción de citoquinas en pacientes con insuficiencia renal⁵⁴¹, y las estatinas reducen los niveles de PCR en pacientes en diálisis, independientemente de sus efectos sobre los lípidos^{542,543}. El uso de IECA, ARAII, o de estatinas, se asocia con niveles menores de marcadores de inflamación en estos pacientes^{352,502,541}. En la población general la reducción del riesgo de infarto de miocardio con el uso de aspirina se relaciona con la reducción de los niveles de PCR^{496,497}. Sin embargo, en pacientes renales no se ha observado una reducción de los niveles de PCR con aspirina^{510,543,544}. La hemodiálisis con agua ultrapura o con membranas más biocompatibles reduce los niveles de PCR, aunque no hay evidencias claras de que ello se asocie con una reducción de eventos cardiovasculares en pacientes en hemodiálisis. Los pacientes dializados con membranas celulósicas presentan una mayor mortalidad cardiovascular e infecciosa que aquellos tratados con membranas sintéticas⁵⁴⁵.

FIBRINÓGENO

El fibrinógeno juega un papel central en la cascada de la coagulación y aumenta la viscosidad sanguínea. Varios estudios epidemiológicos prospectivos han demostrado una asociación positiva entre los niveles de fibrinógeno y riesgo de enfermedad cardiovascular en la población general. Los niveles de fibrinógeno están influenciados por otros factores de riesgo cardiovascular, como el tabaquismo, la hipertensión, la diabetes o la hipertriglicéridemia. El fibrinógeno es un reactante de fase aguda y sus niveles se correlacionan con los marcadores de inflamación en pacientes renales⁵⁴⁶. El fibrinógeno puede

A. CASES

representar no sólo un marcador de riesgo *per se*, sino que podría ser una vía común a través de la cual interactúan los factores de riesgo para desarrollar enfermedad vascular.

Los niveles de fibrinógeno están aumentados en la insuficiencia renal crónica, así como en pacientes en diálisis, y sus niveles disminuyen tras el trasplante renal. En los pacientes prediálisis los niveles de fibrinógeno se relacionan inversamente con el grado de función renal^{57,547}.

En estudios prospectivos los niveles de fibrinógeno fueron un predictor independiente de mortalidad total y cardiovascular en pacientes en diálisis, aunque no en todos^{547,548}. En un reciente análisis y tras ajustar por otros factores de riesgo, un aumento de 200 mg/dl de fibrinógeno se asociaba con un aumento del 50% de riesgo de padecer eventos cardiovasculares en pacientes en diálisis⁵⁴⁷. En un estu-

dio prospectivo en pacientes trasplantados los niveles elevados de fibrinógeno se asociaron con eventos cardiovasculares, pero su significación se perdía en el análisis multivariado³⁸⁶. Tal vez estas discrepancias se expliquen porque el fibrinógeno está estrechamente relacionado con otros factores o marcadores de riesgo cardiovascular y con la inflamación, y su significación se pierda cuando se incluyan estos factores en el modelo.

Dado que su determinación es sencilla y no es cara es aconsejable la determinación periódica de fibrinógeno en pacientes renales para evaluar su riesgo cardiovascular. No hay un tratamiento efectivo que reduzca selectivamente los niveles de fibrinógeno en la población general, aunque la reducción de peso en pacientes obesos, el ejercicio físico regular, el cese del tabaquismo, o algunos fibratos reducen los niveles de fibrinógeno en la población general.