



Hipertensión arterial prediálisis: factor de riesgo de mortalidad cardiovascular durante el tratamiento con hemodiálisis

M. Fernández Lucas, J. L. Teruel, C. Quereda, L. M.^a Orte, R. Marcén y J. Ortuño

Servicio de Nefrología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

INTRODUCCIÓN

Los pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) que reciben tratamiento con hemodiálisis tienen menor supervivencia que la población general, y aunque en la mortalidad global influyen múltiples factores, la comorbilidad al inicio del tratamiento sustitutivo desempeña un papel fundamental¹⁻³. La hipertensión arterial es un hallazgo frecuente en los pacientes con IRC⁴⁻⁶, y se ha descrito como un factor de riesgo para desarrollar hipertrofia ventricular izquierda, insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria y arritmias en estos pacientes⁷⁻¹³, sin embargo, el papel pronóstico de la hipertensión sobre la mortalidad en esta población es contradictorio, habiéndose descrito un fenómeno inverso al encontrado en la población general¹⁴⁻¹⁸.

La mayoría de los estudios que analizan el papel pronóstico de hipertensión arterial sobre la mortalidad se realizan en pacientes incluidos en programas de hemodiálisis^{8-10,19-21}, pero no se ha descrito el efecto que produce la hipertensión antes de entrar en diálisis sobre la supervivencia de estos enfermos cuando reciben el tratamiento sustitutivo.

El objetivo de este estudio fue investigar si la hipertensión arterial durante la evolución de la nefropatía tiene algún efecto sobre la mortalidad de los pacientes incluidos en hemodiálisis.

METODOLOGÍA

Se revisaron las historias clínicas de 184 pacientes consecutivos que comenzaron hemodiálisis desde 1980 hasta 1997. Se excluyeron los pacien-

tes diabéticos para homogenizar la población estudiada. La mediana de seguimiento después de comenzar la diálisis fue de 62 meses (mínimo-máximo 8-192).

Variables clínicas al inicio de hemodiálisis

Se recogieron las siguientes variables al inicio de hemodiálisis: edad, sexo, nefropatía, comorbilidad, calcificaciones vasculares radiológicas, hipertrofia ventricular izquierda por criterios electrocardiográficos (HVI), índice de masa corporal, albúmina sérica (g/dl), colesterol (mg/dl) y fosfatasa alcalina (U/l). La comorbilidad fue dividida en cardiovascular, gastrointestinal, pulmonar, neoplasias y otras. La comorbilidad cardiovascular incluía enfermedad isquémica cardíaca, cerebral y vascular periférica. Las tomas de TA se realizaron considerando la media de tres determinaciones por año tomadas durante el seguimiento en la consulta de nefrología. Se consideraron tres grupos: normotensos sin precisar medicación (no-HTA), hipertensos controlados con tratamiento (HTA-c) y hipertensos no controlados con tratamiento (HTA-nc). Se consideró TA normal o hipertensión controlada si las cifras de TA eran \leq 140/90 mm Hg.

Variables clínicas en hemodiálisis

Cuando los pacientes tenían un peso seco adecuado, se recogieron tres determinaciones de TA prediálisis por mes durante 6 meses. Se consideró TA normal o hipertensión controlada si las cifras de TA eran \leq 140/90 mm Hg.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS versión 8.0 (SPSS Inc, Chicago, IL). Se calcu-

Correspondencia: Dra. Milagros Fernández Lucas
Servicio de Nefrología
Hospital Ramón y Cajal
Ctra. Colmenar, km. 9,100
28034 Madrid
E-mail: mfernandez.hrc@salud.madrid.org

laron los valores medios con sus correspondientes desviaciones típicas. Las comparaciones entre medias se calcularon por medio de la *t* de Student y la Chi-2, con un grado de significación estadística de 0,05. El análisis de supervivencia se realizó mediante las curvas de Kaplan-Meier y el modelo multivariante de regresión de Cox, utilizando el modelo de estratificación «backward». Se incluyeron en el modelo multivariante aquellas variables estadísticamente significativas del modelo univariante.

RESULTADOS

Ciento ochenta y cuatro pacientes, 114 (62%) varones y 70 (38%) mujeres con una edad media de 52 ± 13 años (rango 18 a 75 años) fueron seguidos una media de 65 meses (rango 6 a 180 meses) durante la evolución de la nefropatía y 62 meses (rango 6 a 180 meses) después de comenzar diálisis. Los datos clínicos al inicio de la diálisis se muestran en la tabla I. Los valores medios de albúmina, colesterol, índice de masa corporal y fosfatasa alcalina eran normales. La prevalencia de hipertrofia ventricular izquierda y de calcificaciones radiológicas vasculares eran 41% y 36%, respectivamente. Se diagnosticó alguna comorbilidad en el 54% de los casos, siendo las más frecuentes las enfermedades cardio-

vasculares (44%) y las gastrointestinales (32%). De los 45 pacientes con enfermedades cardiovasculares, 23 (51%) tenían antecedentes de cardiopatía isquémica, y de los 33 pacientes con enfermedades gastrointestinales, 15 (45%) tenían hepatopatía.

La prevalencia de no-HTA, HTA controlada y HTA no controlada fue 27% (n = 49), 36% (n = 66) y 37% (n = 69), respectivamente. En la tabla II se detalla la edad media, prevalencia de enfermedad cardiovascular, hipertrofia ventricular izquierda y calcificaciones vasculares considerando los antecedentes de HTA. La prevalencia de enfermedad cardiovascular e hipertrofia ventricular izquierda fue significativamente mayor en el grupo de hipertensos. No se encontraron diferencias significativas entre los hipertensos controlados y no controlados. De los pacientes con enfermedad cardiovascular antes del inicio de diálisis, 21 (32%) y 16 (23%) eran hipertensos controlados y no controlados, con respecto 6 (12%) casos que eran normotensos, $p = 0,04$.

De los pacientes con hipertrofia ventricular izquierda, 10 (20%) eran normotensos, 37 (56%) eran hipertensos controlados y 30 (43%) eran hipertensos no controlados, $p = 0,0005$.

Las calcificaciones vasculares fueron más prevalentes en el grupo de hipertensos, aunque las diferencias no alcanzaron significación estadística (no HTA 13 (26%), HTA controlados 28 (42%) y HTA no controlados 31 (45%).

Tabla I. Variables clínicas al inicio de hemodiálisis

Edad (a)		52 ± 13
Albumina (g/dl)		3,79 ± 0,49
Índice masa corporal		24 ± 5
Colesterol (mg/dl)		203 ± 47
Fosfatasa alcalina (U/l)		189 ± 157
Hipertrofia ventricular izda.		82 (41)
Calcificaciones vasculares		72 (36)
Sexo	Varones	114 (62)
	Mujeres	70 (38)
Nefropatía	No filiada	40 (22)
	Glomerular	36 (19)
	Intersticial	29 (16)
	Poliquistosis	22 (12)
	Hereditarias	7 (4)
	Nefroangiosclerosis	38 (20)
	Otras	12 (7)
Comorbilidad (sí)		100 (54)
Tipo de enfermedad *	Cardiovascular	45 (44)
	Gastrointestinal	33 (32)
	Pulmonar	14 (13)
	Neoplasmas	11 (10)
	Others	17 (14)
Hipertensión arterial	No	49 (27)
	HTA controlada	66 (36)
	HTA no controlada	69 (37)

* Varios pacientes tenían más de una enfermedad, La enfermedad cardiovascular incluye isquemia cardíaca, cerebral o vascular periférica.

Análisis de supervivencia

El análisis multivariante de Cox fue realizado considerando la mortalidad global (tabla III) y la mortalidad cardiovascular (tabla IV). En ambos casos, el modelo se ajustó por la edad, sexo, albúmina, calcificaciones vasculares, historia de hipertensión y comorbilidad. Considerando la mortalidad global, la comorbilidad y

Tabla II. Edad media, prevalencia de enfermedad cardiovascular, hipertrofia ventricular izquierda y calcificaciones vasculares según la historia de hipertensión

	Normotensos n = 49	HTA controlada n = 66	HTA no controlada n = 69	p
Edad	54 ± 12	52 ± 13	49 ± 14	0,150
Enfermedades cardiovasculares	6 (12%)	21 (32%)	16 (23%)	0,04
Hipertrofia ventricular izda.	10 (20%)	37 (56%)	30 (43%)	0,0005
Calcificaciones vasculares	13 (26%)	28 (42%)	31 (45%)	0,103

la historia de hipertensión no controlada fueron factores de riesgo independientes, aumentando en casi el doble el riesgo de muerte (tabla III). Considerando solamente la mortalidad cardiovascular, la hipertensión no controlada fue el principal factor de riesgo, triplicando el riesgo de muerte (tabla IV).

Tasa de mortalidad

Las tasas de mortalidad fueron 7,9/100 pacientes-año en los no hipertensos, 8,7/100 pacientes-año en los hipertensos controlados y 14,1/100 pacientes-año en los no controlados (fig. 1). Las principales causas de muerte se detallan en la tabla V. Las enfermedades cardiovasculares fueron las principales causas de muerte de los pacientes hipertensos.

Prevalencia de hipertensión en hemodiálisis con respecto la existencia de hipertensión durante la evolución de la nefropatía

La relación entre la hipertensión durante la evolución de la nefropatía y durante el tratamiento con

Tabla III. Factores de riesgo independientes considerando la mortalidad total

Covariables	RR	95% IC	p
Comorbilidad	1,95	1,26-3,12	0,03
Edad	1,02	0,90-1,04	0,09
Hipertensión no controlada	1,79	1,15-2,80	0,01

Chi² modelo: 19,3, p = 0,000

NOTA: El modelo se ajustó por la edad, sexo, albúmina, comorbilidad, calcificaciones vasculares e historia de hipertensión. Las enfermedades cardiovasculares están incluidas en la comorbilidad.

Tabla IV. Factores de riesgo independientes considerando la mortalidad de causa cardiovascular

Covariables	RR	95% IC	p
Comorbilidad	1,54	0,88-2,69	0,13
Edad	1,03	1,01-1,05	0,04
Hipertensión no controlada	2,93	1,68-5,12	0,000

Chi² modelo: 21,3, p = 0,000

NOTA: El modelo se ajustó por la edad, sexo, albúmina, comorbilidad, calcificaciones vasculares e historia de hipertensión. Las enfermedades cardiovasculares están incluidas en la comorbilidad.

hemodiálisis fue analizado. Como se observa en la fig. 2, la mayoría de los pacientes normotensos, y la mitad de los hipertensos controlados antes del tratamiento sustitutivo, continúan normotensos en hemodiálisis. Sin embargo, el 76% de los hipertensos

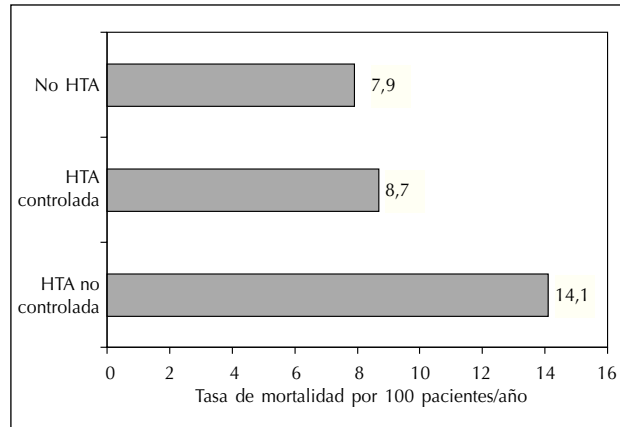


Fig. 1.—Tasa de mortalidad ajustada por 100 pacientes-año según la historia de hipertensión antes de comenzar hemodiálisis.

Tabla V. Causas de muerte según la historia de hipertensión

	HTA no controlada	HTA controlada	No HTA
<i>Cardiovascular</i>	31 (77%)	21 (75%)	7 (35%)
Cardiopatía isquémica	17	10	4
Insuficiencia cardíaca	4	6	3
Arritmias ventricular	1	—	—
Aneurisma aorta	3	3	—
Isquemia intestinal	3	2	—
Isquemia cerebral	3	—	—
<i>No cardiovascular</i>	9 (23%)	6 (25%)	13 (65%)
Sepsis	1	1	5
Amiloidosis	1	1	2
Neoplasia	1	1	2
Hepatopatía	1	2	1
Multifactorial	5	1	3
		Neoplasia	Neoplasia
		HTA pulmonar	Amiloidosis
		Sepsis	Malnutrición
		Hepatopatía	Demencia
		Hiperpotasemia	Sepsis

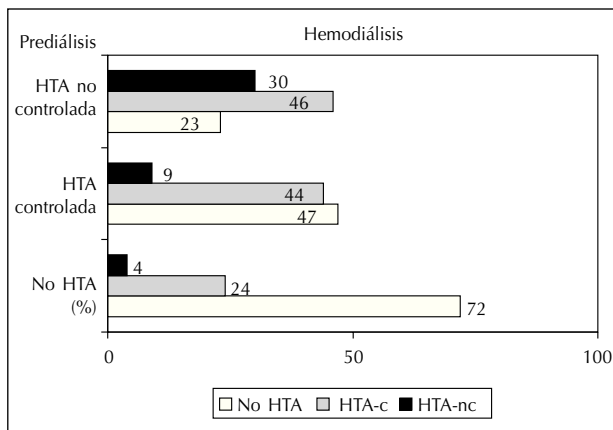


Fig. 2.—Prevalencia de hipertensión en hemodiálisis según la historia de hipertensión antes de comenzar el tratamiento sustitutivo (expresado en porcentaje).

no controlados durante la evolución de la nefropatía, son hipertensos en hemodiálisis, de los cuales un 1/3 estaban mal controlados.

DISCUSIÓN

Los pacientes con IRC en programa de hemodiálisis tienen una supervivencia significativamente menor que la población general¹⁻³. Aunque en la supervivencia global influyen múltiples factores, la comorbilidad y la situación clínica al inicio del tratamiento sustitutivo, son aspectos esenciales que condicionan la evolución de estos enfermos.

La hipertensión arterial es un hallazgo frecuente en los pacientes con IRC⁴⁻⁶, y se ha descrito como un factor de riesgo para desarrollar hipertrofia ventricular izquierda, insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria y arritmias en la población de diálisis⁷⁻¹³. Sin embargo, el papel de la hipertensión como predictor independiente de mortalidad en esta población es controvertido¹⁴⁻¹⁸. Esta relación aparentemente inversa a la descrita en la población general es lo que se ha denominado «reverse epidemiology» en la literatura anglosajona.

En series de hemodiálisis con bajo riesgo para desarrollar eventos cardiovasculares, se ha descrito una relación directa entre cifras elevadas de tensión arterial y una menor supervivencia, sin embargo, en los casos con alta prevalencia de enfermedades cardiovasculares, la relación parece seguir una curva en forma de «U», de forma que tanto los pacientes marcadamente hipotensos como hipertensos presentan una mayor mortalidad¹⁹⁻²². Este hallazgo probablemente refleja una elevada prevalencia de insuficien-

cia cardíaca y justifica una mayor mortalidad asociada con cifras bajas de tensión arterial. La prevalencia de cardiopatía isquémica en nuestra serie era baja (12%), lo que podría explicar la asociación positiva que encontramos entre hipertensión arterial y mortalidad.

Estudios recientes sugieren que la utilización de la presión de pulso (diferencia de la TAS y TAD) podría normalizar esta asociación, ya que se ha descrito un aumento de la mortalidad en pacientes con un incremento de la presión de pulso^{18,22-24}. Sin embargo, no se conoce si el aumento de la presión de pulso es la consecuencia de un mayor daño vascular o es un factor pronóstico independiente de mortalidad¹⁸.

Otro factor que explicaría las diferencias encontradas en los distintos estudios es el periodo de seguimiento. En este sentido, Salen y cols.²⁵ no encuentran relación entre hipertensión y mortalidad en una cohorte de pacientes en hemodiálisis seguida durante dos años. La media de seguimiento de nuestra serie fue de 62 meses, y al igual que los estudios con un periodo de seguimiento similar⁸⁻¹⁰, encontramos asociación positiva entre hipertensión y mortalidad. Es decir, el efecto que produce la hipertensión sobre la supervivencia de los pacientes en hemodiálisis pudiera no ser observado si el periodo de seguimiento es demasiado corto, ya que como ocurre en la población general, los eventos cardiovasculares asociados a la hipertensión suelen manifestarse tras largos periodos de exposición.

Por otra parte, tiene gran interés metodológico el momento en que se define la hipertensión arterial. En nuestro estudio se consideraron las cifras de tensión arterial obtenidas en la consulta de Nefrología durante el seguimiento de la insuficiencia renal, que en nuestra opinión, es una observación más precisa del tiempo de hipertensión y de su potencial repercusión sobre los órganos diana, que determinaciones aisladas de tensión arterial, particularmente aquellas tomadas justo al inicio de la diálisis, que suelen asociarse con sobrecarga de volumen. En este sentido, los enfermos con hipertensión más severa durante la evolución de la nefropatía, fueron más hipertensos durante el tratamiento con diálisis, reflejando probablemente un mayor daño vascular.

La prevalencia de HTA en nuestra serie fue alta (73%), y un porcentaje importante de pacientes no estaban controlados (37%). También se encontró una elevada prevalencia de enfermedades cardiovasculares, hipertrofia ventricular izquierda y calcificaciones vasculares en el grupo de pacientes hipertensos, y aunque la asociación estadística no implica necesaria relación causal, es razonable considerar que las cifras elevadas de TA mantenidas en el tiempo

podrían acelerar el daño vascular y favorecer la morbilidad cardiovascular, tan frecuentemente encontrada en la población con insuficiencia renal. El análisis de supervivencia mostró que la comorbilidad y la historia de hipertensión no controlada incrementan en casi el doble el riesgo de muerte en nuestra población de hemodiálisis. Cuando se consideró sólo la mortalidad de origen cardiovascular, la hipertensión arterial no controlada fue el principal factor de riesgo, triplicando el riesgo de muerte. La tasa de mortalidad ajustada por 100 pacientes-año fue significativamente mayor en los hipertensos no controlados, que principalmente fallecieron por eventos cardiovasculares.

En conclusión, este estudio sugiere que la hipertensión arterial en los pacientes con IRC es un factor de riesgo independiente de mortalidad durante el tratamiento sustitutivo con hemodiálisis. Como la hipertensión suele aparecer en los estadios iniciales de la enfermedad renal, y parece ser un factor predisponente de mal control tensional durante la hemodiálisis, recomendamos un control precoz y estricto de la tensión arterial en estos pacientes. Además, como ocurre en la población general, las complicaciones asociadas a la hipertensión pueden tardar años en manifestarse, por lo que debe tenerse en cuenta cuando se diseñan análisis de supervivencia, con el objeto de tener el suficiente periodo de observación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mailloux LU, Napolitano B, Bellucci AG y cols.: The impact of co-morbid risk factors at the start of dialysis upon the survival of ESRD patients. *ASAIO J* 42: 164-169, 1996.
2. Foley RN, Parfrey PS: Cardiovascular disease and mortality in ESRD. *J Nephrol* 11: 239-245, 1998.
3. Locatelli F, Bommer J, London GM y cols.: Cardiovascular disease determinants in chronic renal failure: clinical approach and treatment. *Nephrol Dial Transplant* 16: 459-468, 2001.
4. Mailloux LU, Haley WE: Hypertension in the ESRD patient: pathophysiology, therapy, outcomes, and future directions. *Am J Kidney Dis* 32: 705-719, 1998.
5. Hörl MP, Hörl WH: Hemodialysis-associated hypertension: Pathophysiology and therapy. *Am J Kidney Dis* 39: 227-244, 2002.
6. Charra B, Bergstrom J, Scribner BH: Blood pressure control in dialysis patients: importance of the lag phenomenon. *Am J Kidney Dis* 32: 720-724, 1998.
7. Zoccali C, Benedetto FA, Tripepi G y cols.: Cardiac consequences of hypertension in hemodialysis patients. *Semin Dial* 17 (4): 299-303, 2004.
8. Tomita J, Kimura G, Inoue T y cols.: Role of systolic blood pressure in determining prognosis of hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 25: 405-412, 1995.
9. Kimura G, Tomita J, Nakamura S y cols.: Interaction between hypertension and other cardiovascular risk factors in survival of hemodialyzed patients. *Am J Hypertens* 9: 1006-1012, 1996.
10. Charra B, Calémant E, Laurent G: Importance of treatment time and blood pressure control in achieving long term survival on dialysis. *Am J Nephrol* 16: 35-44, 1996.
11. Foley RN, Parfrey PS: Risk factors for cardiac morbidity and mortality in dialysis patients. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 3: 608-614, 1994.
12. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE: Impact of hypertension on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease. *Kidney Int* 49: 1379-1385, 1996.
13. Mazzuchi N, Carbonell E, Fernández-Cean J: Importance of blood pressure control in hemodialysis patient survival. *Kidney Int* 58: 2147-2154, 2000.
14. Rosansky SJ: Treatment of hypertension in renal failure patients: when do overtreat? When do we undertreat? *Blood Purif* 14 (4): 315-320, 1996.
15. Schömig M, Eisenhardt A, Ritz E: Controversy on optimal blood pressure on hemodialysis: normotensive blood pressure values are essential for survival. *Nephrol Dial Transplant* 16: 469-474, 2001.
16. London GM: Controversy on optimal blood pressure on haemodialysis: lower is not always better. *Nephrol Dial Transplant* 16: 475-479, 2001.
17. Salem M: Hypertension in the hemodialysis population? High time for answers. *Am J Kidney Dis* 33: 592-594, 1999.
18. Lynn KL: Hypertension and survival in hemodialysis patients. *Semin Dial* 17 (4): 270-4, 2004.
19. Port FK, Hulbert-Shearon TE, Wolfe RA y cols.: Predialysis blood pressure and mortality risk in a national sample of maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney* 33: 507-517, 1999.
20. Zager PG, Nikolic J, Brown RH y cols.: «U» curve association of blood pressure and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 54: 561-569, 1998.
21. Iseki K, Miyasato F, Tokuyama K y cols.: Low diastolic blood pressure, hypoalbuminemia, and risk of death in a cohort of chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 51: 1212-1217, 1997.
22. Foley RN: Cardiac disease in chronic uremia: can it explain the reverse epidemiology of hypertension and survival in dialysis patients. *Semin Dial* 17 (4): 275-8, 2004.
23. Klassen PS, Lowrie EG, Reddan DN y cols.: Association between pulse pressure and mortality in patients undergoing maintenance hemodialysis. *JAMA* 287 (12): 1548-55, 2002.
24. Tozawa M, Iseki K, Iseki C y cols.: Pulse pressure and risk of total mortality and cardiovascular events in patients on chronic hemodialysis. *Kidney Int* 61 (2): 717-26, 2002.
25. Salem MM: Hypertension in the haemodialysis population: any relationship to 2-years survival? *Nephrol Dial Transplant* 14: 125-128, 1999.