

LA INSUFICIENCIA RENAL COMO FACTOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR

The kidney disease like factor of cardiovascular risk

Jose Luis Rodicio-Díaz.

Profesor Emerito de Medicina. Universidad Complutense. Madrid.

Presidente de la Fundación para el Estudio de las Enfermedades Cardiovasculares.

Parte de la Ponencia de la VIII Reunión de la Sociedad Vasca de Hipertensión Arterial y Riesgo Cardiovascular (SOVASHTA). Vitoria-Gazteiz, 3 de febrero de 2006.

La disminución de la función renal es un factor de riesgo independiente para todas las causas de mortalidad cardiovascular incluidos el infarto de miocardio, el ictus y la insuficiencia cardiaca. En la bien conocida pirámide de Sarnak y Levey (1) los enfermos con insuficiencia renal terminal en programa de hemodiálisis fallecen de complicaciones cardiovasculares en más del 50%, pero quizás lo más interesante es que en condiciones basales los enfermos mayores de 60 años, los que tienen hipertensión arterial o diabetes mellitus pueden desarrollar insuficiencia renal o enfermedad cardiovascular, presentando interacciones entre una y otra patología.

Los mecanismos por los que la insuficiencia renal puede producir enfermedad cardiovascular son múltiples y están señalados en la Tabla 1, en los que además de distintas patologías, intervienen factores como la edad y el tabaco.

Debido a la importancia de ofrecer una clasificación del grado de lesión en insuficiencia renal la National Kidney Foundation (2) publicó unas guías con el título de K-DOQI dividiéndolos en cinco estadios. De acuerdo con esta clasificación los datos del estudio NHANES III (3) revelan que en Estados Unidos la prevalencia de insuficiencia renal en enfermos con hipertensión arterial esencial es del 11% (19.2 millones de personas) que se distribuyen en los siguientes cinco estadios que aparecen en la Tabla 2. El estadio 3 afecta al 4.3% de todos los enfermos y se caracteriza por tener un filtrado glomerular entre 30-59 ml/mn/1.73m².

De acuerdo con la clasificación K/DOQI los enfermos incluidos en el estadio 5 que tienen insuficiencia renal terminal, presentan una mortalidad más elevada y es mayor en aquellos que están en programa de hemodiálisis especialmente en los mayores de 60 años, lo que demuestra que la edad en sí misma es un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular (4). De acuerdo con los datos de la Sociedad Española de Nefrología, la mortalidad de causa cardiovascular en enfermos con hemodiálisis crónica en España está entre el 40-43%.

Los enfermos incluidos en estadios 3 y 4 tienen una incidencia de enfermedades cardiovasculares mayor que los que tienen una función renal normal en cualquiera de las patologías, isquemia miocárdica, insuficiencia cardiaca, ictus o enfermedad vascular periférica. En España el estudio COPA-RENAL coordinado por el Dr. Marín Iranzo realizado en consultas de Nefrología y el estudio ERIC-HTA coordinado por el Dr. Redon (5) y llevado a cabo en Atención Primaria han demostrado un incremento notable de cualquiera de las enfermedades cardiovasculares antes mencionadas a medida que la función renal disminuye.

En los estudios ARIC (6) y HOORN (7) se ha podido comprobar que pequeños cambios en el filtrado glomerular dan lugar a un incremento de las complicaciones cardiovasculares.

Un problema en la práctica clínica es la detección de una insuficiencia renal leve, puesto que las cifras de creatinina en sangre no son precisas para valorar el grado de insuficiencia renal ya que no empiezan a subir hasta que el filtrado glomerular no está por debajo de 30-40 ml/minuto. Para tratar de corregir esta dificultad diagnóstica se ha acudido al aclaramiento de creatinina estimado, bien por la fórmula de Cockroft-Gault (8) o por la fórmula MDRD (9) debido a que los aclaramientos de creatinina con recogida de orina durante 24 horas son engorrosos y con frecuencia incompletos.

Con el fin de ver las diferencias entre la función renal medida por la creatinina en sangre y el aclaramiento de creatinina estimado se realizaron los cálculos en tres grandes estudios clínicos, HOT, INSIGHT, y HOPE, (Tabla 3), en los que se puede apreciar que la prevalencia de la insuficiencia renal medida por la creatinina en sangre es mucho menor que cuando se hace por el aclaramiento de creatinina estimado, por lo que siempre que sea posible es necesario hacer este último método. En el momento presente se está estudiando el valor de la cistatina C como medidor de la función renal y algunos resultados de la literatura son prometedores.

Correspondencia:
Prof. Dr. José Luis Rodicio-Díaz
Clínica La Luz
C/ General Rodrigo, 8
28003 Madrid. España UE.
Teléfono: 914 530 200
Fax: 915 334 127
Enviado: 03/02/06 Aceptado: 03/02/06

TABLA I: Mecanismos por los que se produce enfermedad cardiovascular en la insuficiencia renal crónica.

AUMENTO DE FACTORES INFLAMATORIOS
NIVELES ANORMALES DE APOLIPOPROTEINAS
NIVELES ELEVADOS EN PLASMA DE HOMOCISTEINA
ALTERACIONES DE LA COAGULACIÓN
ACTIVACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO SIMPÁTICO
HIPERTROFIA DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO
AUMENTO DE LA CALCIFICACIÓN ARTERIAL
DISFUNCIÓN ENDOTELIAL
RIGIDEZ DE LAS ARTERIAS
HIPERTENSIÓN
ANEMIA
TABACO
EDAD AVANZADA.

Las causas de insuficiencia renal son múltiples como los procesos glomerulares inmunológicos, las lesiones intersticiales infecciosas o inflamatorias, las enfermedades hereditarias, las obstructivas, etc, pero en este trabajo nos vamos a centrar en la hipertensión arterial y la micro o macroalbuminuria como productores o favorecedores de la insuficiencia renal.

La hipertensión arterial daña el riñón en dos situaciones diferentes, cuando existe una lesión previa de cualquier etiología como diabetes, glomerulonefritis, etc. Y la otra actuando sobre un riñón previamente sano dando lugar a la nefroesclerosis. Esta última lesión muchos autores no la aceptan insistiendo que el riñón tendría una lesión genética o adquirida sobre la cual actuaría la hipertensión.

Uno de los trabajos más importantes a favor de la existencia de lesión renal en la hipertensión arterial esencial es el publicado por el Dr. Perera (10) en el *Journal of Chronic Disease* en el año 1955. En él se estudia la evolución de 500 enfermos seguidos desde que se diagnosticó la hipertensión arterial esencial hasta su fallecimiento, pero lo más importante en este trabajo es que los enfermos no recibieron ningún tipo de tratamiento farmacológico o no farmacológico. Es por tanto la historia natural de la hipertensión arterial esencial y naturalmente un trabajo como este nunca podrá ser publicado de nuevo en la literatura médica por razones éticas.

La hipertensión arterial en este estudio (Tabla 4), produjo complicaciones cardíacas importantes en los enfermos: el 50% desarrolló insuficiencia cardíaca, el 16% angina de pecho, el 8% infarto de miocardio y en el 67% se encontraron alteraciones electrocardiográficas. La supervivencia media de estos enfermos varió entre 4 y 5 años después del diagnóstico. Sobre el cerebro, se produjeron accidentes cerebro-vasculares en el 12% y encefalopatías en el 2%. Sobre el fondo de ojo había hemorragia y exudado en el 14% y papiledema en el 7%. La supervivencia media en todos los casos fue inferior a 4 años.

Sobre el riñón la proteinuria apareció en el 42% de los enfermos y la supervivencia media fue de 5 años. Insuficiencia

TABLA II: Prevalencia de enfermedad renal crónica en la población de Estados Unidos de acuerdo con los datos del estudio NHANES III.

PREVALENCIA DE ENFERMEDAD RENAL 11% (19.2 MILLONES)	
ESTADÍO 1:	3.3% Albuminuria persistente y FG normal.
ESTADÍO 2:	3.0% Albuminuria persistente y FG 60-89 ml/min/1.73 m ²
ESTADÍO 3:	4.3% FG 30-59 ml/min/1.73 m ²
ESTADÍO 4:	0.2% FG 15-29 ml/min/1.73 m ² .
ESTADÍO 5:	0.2% Insuficiencia renal terminal.

Cita bibliográfica nº 3.

TABLA III: Prevalencia de insuficiencia renal en distintos ensayos clínicos de acuerdo a dos parámetros.

	Nº Enfermos	Creatinina sérica >1.4-1.5 mg/dl	Aclaramiento creatinina estimado <60 ml/min
HOT	18.790	2.5%	2.3%
INSIGHT	6.321	3.1%	29.1%
HOPE	9.173	10.5%	36.4%

renal se encontró en el 18% de los enfermos y la supervivencia media en estos casos fue de 1 año ya que en esa época no había programas de diálisis y trasplante.

En un estudio llevado a cabo por Perneger (11) en Estados Unidos se pudo comprobar que 1 enfermo de cada 12 con hipertensión arterial esencial desarrolló una elevación de la creatinina en sangre cada año y de estos 1 de cada 26 enfermos acabó padeciendo una insuficiencia renal terminal. Lo más interesante de este estudio es que el 73% de los enfermos con creatinina sérica alta ocurren en los que tienen hipertensión ligera.

En el trabajo de Tozawa (12) en Okiwawa realizado en alrededor de 100.000 enfermos se pudo comprobar que la hipertensión arterial esencial daña el riñón, tanto en hombres como en mujeres, incluso cuando la presión arterial está incluida en la normal alta, por lo que quizás habría que reducir las cifras de presión arterial consideradas normales.

En los estudios realizados monitorizando la presión arterial durante 24 horas los enfermos nondippers, que no reducen la presión arterial durante la noche, tenían más complicaciones cardiovasculares que los dipper y esto lo demostró la Dra. Lurbe (13) en 75 enfermos jóvenes con diabetes mellitus seguidos durante 2 años en los que desarrollaron microalbuminuria eran nondippers.

El Dr. Segura (14) de la Unidad de Hipertensión del Hospital 12 de Octubre de Madrid estudió la incidencia de insuficiencia renal en 281 enfermos con hipertensión arterial esencial que tenían una función renal basal normal y los siguió al menos durante 5 años. Dividió la creatinina sérica basal en

TABLA IV: Complicaciones de la hipertensión arterial esencial.

--

Cita Bibliográfica nº 10.

hombres en <1.0, 1.0-1.1, 1.1-1.2 y >1.2 mg/dl y comprobó que el quartil mas alto >1.2 mg/dl a pesar de estar considerado como una cifra normal, mostró el peor pronóstico de la función renal. 49 enfermos (17.4%) de los 281 presentaron complicaciones cardiovasculares, 16 infarto de miocardio, 9 angina, 8 insuficiencia cardiaca y 16 ictus que ocurrieron en el 46% de los casos de enfermos con insuficiencia renal, mientras que los que tenían una función renal normal, estas complicaciones solo aparecieron en el 13%.

La microalbuminuria es un factor de riesgo conocido para la reducción de la función renal. En el estudio PREVENT (15) realizado en Groningen (Holanda) se envió un cuestionario y una botella para recoger orina a los 85.421 habitantes de la ciudad comprendidos entre los 25-75 años, contestaron 40.548 y se siguieron por más de 961 días. El hallazgo más importante de este estudio es la relación entre la microalbuminuria y la reducción de la función renal siendo esta disminución más alta cuanto mayor era la microalbuminuria. Existe un dato muy interesante en este estudio y es que enfermos con cifras de microalbuminuria consideradas normales, por debajo de 20 mg/l, también tenían una disminución de la función renal lo que sugeriría la necesidad de tratar cualquier cifra de microalbuminuria.

En este mismo estudio se comprobó que la microalbuminuria tenía una relación directa, no solo con la disminución de la función renal, sino también con la mortalidad tanto cardiovascular como no cardiovascular.

En los estudios NHANES II (16) y LIFE (17) las cifras de proteinuria o albuminuria tenían una correlación manifiesta con la mortalidad cardiovascular o la aparición de infarto de miocardio.

En conclusión de lo expuesto anteriormente se deduce que la creatinina sérica basal elevada o mejor el aclaramiento de

creatinina estimado disminuido son buenos predictores de las complicaciones cardiovasculares. La hipertensión arterial produce una disminución de la función renal por una acción directa sobre un riñón sano, dando lugar a la nefroangiosclerosis o por incremento de una lesión renal previa como la diabetes o las glomerulopatías. La microalbuminuria y la proteinuria son factores de riesgo para la enfermedad renal y para la aparición de complicaciones graves cardiovasculares.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Sarnak MJ and Levey AS. Cardiovascular disease and chronic renal disease: A new paradigm. *Am J Kidney Dis* 2000; vol. 35, N° 4(suppl 1) : S117-S131.
- 2) National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39; suppl 1; S1-S266.
- 3) Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G and Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2003; vol. 41, N° 1: pp 1-12.
- 4) US Renal data system: USRDS 2001 Annual Data Report. The National Institutes of Health, National Institutes of Digestive and Kidney Disease, Bethesda MD 2001.
- 5) Redon J, Cea-Calvo L, Lozano JV, Fernandez Perez C, Navarro J, Bonet A, and Gonzalez Esteban J. Kidney function and cardiovascular disease in hypertensive population ERIC HTA Study. *J Hypertens*. In Press.
- 6) Majunath G, Tighiouart H, Ibrahim H, Macleod B, Salum AN, Griffith JL, Coresh J, Levey AS and Sarnak MJ. Level of kidney function as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41: 47-55.
- 7) Henry R, Kostense P, Bos G, Dekker J, Nijpels G, Heine R, Bouter L and Stehouwer DA. Mild renal insufficiency is associated with increased cardiovascular mortality: The Hoorn Study. *Kidney Int* 2002; vol. 62; 1402-1407.
- 8) Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-41.
- 9) Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N and Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Modification of Diet in Renal Disease Study Group*. *Ann Intern Med* 1999; 130: 461-470.
- 10) Perera AG. Hypertensive vascular disease: description and natural history. *J Chronic Dis* 1955; 1: 33-42.
- 11) Perneger TV, Klag MJ, Feldman HI and Whelton PK. Projections of hypertension related renal disease in middle-aged residents of the United States. *JAMA* 1993; 269: 1272-1277.
- 12) Tozawa M, Isek8i K, Isekii Ch, Kinjo K, Ikemiya Y and Takishita S.. Blood pressure predicts risk of developing end-stage renal disease in men and women. *Hypertension* 2003; 41: 1341-1345.
- 13) Lurbe E, Redon J, Kesani A, Pascual JM, Tacons J, Alvarez V, Batlle D. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2002; 347(11): 778-779.
- 14) Segura J, Campos C, Gil P, Roldan C, Vigil L, Rodicio JL and Ruilope LM. Development of chronic kidney disease and cardiovascular prognosis in essential hypertensive patients. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1616-1622.
- 15) Hillege HL, Fidler V, Diercks GH, Van Gilst WH, dw Zeeuw, van Veldmisen J, Gans ROB, Janssen MT, Grobbee AE, and de Jong PE. Urinary Albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002; 106: 1777-1786.
- 16) Munter P, He J, Hamm L, Loria C and Whelton PK. Renal insufficiency and subsequent death resulting from cardiovascular disease in the United States. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 747-753.
- 17) Watchell K, Ibsen H, Olsen MH, Borch-Johnsen K, Lindholm L, Mogensen CE, Dahlöf B, Devereux RB, Beevers G, Faire U, Fyrquist F, Julius S, Kjeldsen S, Kristiansen K, Lederballe-Pedersen O, Nieminen MS, Okin PM, Omvik P, Oparil S, Wedel H, Snapinn SM, and Aurup P. Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: The LIFE study. *Ann Intern Med* 2003; 139: 901-906.