

## Riesgo cardiovascular en pacientes con insuficiencia renal

Juan Ignacio Calvo Hueros, Lourdes Cañón Barroso, Cristina Gómez Jiménez, María Victoria Martín Hidalgo-Barquero, Manuel Espigares Arroyo y Francisco Buitrago Ramírez

Unidad Docente de Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Universitario La Paz. Badajoz. España.

**FUNDAMENTO Y OBJETIVO:** El riesgo de presentar episodios cardiovasculares es elevado en pacientes con insuficiencia renal (IR). El presente estudio se diseñó con estos objetivos: *a)* evaluar si la IR se comporta como un factor independiente de riesgo cardiovascular, y *b)* analizar la capacidad predictiva de la función original de riesgo coronario de Framingham y la calibrada del REGICOR en pacientes con IR.

**PACIENTES Y MÉTODO:** Se estudió a un total de 912 pacientes de 35-74 años (media, 55,7 años; un 56,4% de mujeres) sin evidencia de enfermedad cardiovascular, con un seguimiento de 10 años. La IR se definió por la presencia de un filtrado glomerular estimado en la fórmula de Cockcroft-Gault menor de 60 ml/min.

**RESULTADOS:** El 13,5% de los pacientes reunía criterios de IR. La tasa final de episodios cardiovasculares fue superior en la población con IR (un 21,1 frente a un 12,0%;  $p < 0,01$ ; riesgo relativo = 1,76; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,19-2,59), sin diferencias estadísticamente significativas entre varones y mujeres. En el análisis multivariante mediante regresión logística se mantuvieron como variables predictoras de eventos cardiovasculares el tabaquismo (*odds ratio* [OR] = 2,17; IC del 95%, 1,38-3,35), la diabetes (OR = 2,08; IC del 95%, 1,37-3,15), la IR (OR = 1,83; IC del 95%, 1,10-3,06), el tratamiento antihipertensivo (OR = 2,03; IC del 95%, 1,32-3,11) y la hipertensión arterial (OR = 2,06; IC del 95%, 1,06-4,05). La función original de Framingham predijo adecuadamente el riesgo coronario de la población con IR (un 18,3 frente a un 17,9%;  $p = 0,869$ ), mientras que REGICOR lo infravaloró (un 7,5 frente a un 17,9%;  $p < 0,05$ ). Las curvas de eficacia diagnóstica para la función original de Framingham y la REGICOR fueron similares: 0,61 (IC del 95%, 0,47-0,75) y 0,62 (IC del 95%, 0,48-0,76), respectivamente.

**CONCLUSIONES:** La IR se comporta como un importante factor de riesgo cardiovascular. Las curvas de eficacia diagnóstica son similares en ambas funciones de riesgo coronario, Framingham y REGICOR.

**Palabras clave:** Insuficiencia renal. Riesgo coronario. Ecuaciones de riesgo cardiovascular.

### Cardiovascular risk in patients with renal failure

**BACKGROUND AND OBJECTIVE:** Patients with renal failure (RF) have an increased risk of cardiovascular events. The aims of the present study were: *a)* to evaluate if RF is an independent cardiovascular risk factor, and *b)* to analyze the predictive capacity of the original Framingham and REGICOR functions charts in patients with RF.

**PATIENTS AND METHOD:** A total of 912 patients between 35-74 years old (average: 55.7 years; 56.4% female) with no evidence of cardiovascular disease, were included in the present study. The RF was defined in patients with a glomerular filtration < 60 ml/min (estimated with the equation of Cockcroft-Gault).

**RESULTS:** 13.5% of the patients presented RF criteria. The final rate of cardiovascular events was higher in the population with RF (21.1% vs 12.0%;  $p < 0.01$ ; relative risk = 1.76; 95% confidence interval [CI], 1.19-2.59). Statistically significant differences were not found between men and women. The multiple logistic regression analysis showed that cigarette smoking (*odds ratio* [OR] = 2.17; 95% CI, 1.38-3.35), diabetes (OR = 2.08; 95% CI, 1.37-3.15), RF (OR = 1.83; 95% CI, 1.10-3.06), antihypertensive treatment (OR = 2.03; IC del 95%, 1.32-3.11), and hypertension (OR = 2.06; 95% CI, 1.06-4.05) were important factors for the prediction of coronary and cardiovascular events. The original Framingham function predicted suitably the coronary risk in the population with RF (18.3% versus 17.9%;  $p = 0.869$ ) whereas REGICOR underestimated it (7.5% versus 17.9%;  $p < 0.05$ ). The area under the receiver operator characteristic (ROC) curve obtained with the original Framingham function was similar to that of REGICOR function: 0.61 (95% CI, 0.47-0.75) and 0.62 (95% CI, 0.48-0.76), respectively.

**CONCLUSIONS:** The RF behaves like an important cardiovascular risk factor. The area under ROC curve obtained with the original Framingham function was similar to that of REGICOR function.

**Key words:** Renal failure. Coronary risk. Cardiovascular risk equations.

Estudio financiado por la redIAPP (Innovación e Integración de la Prevención y Promoción de la Salud en Atención Primaria), red temática de investigación cooperativa G03/170, aprobada por el Instituto de Salud Carlos III. Los 2 primeros firmantes han recibido además una beca predoctoral de la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria.

Correspondencia: Dr. F. Buitrago Ramírez.  
Pantano del Zújar, 9. 06010 Badajoz. España.  
Correo electrónico: fbutragor@meditex.es

Recibido el 8-5-2007; aceptado para su publicación el 5-9-2007.

La enfermedad renal crónica (ERC) constituye uno de los principales problemas de salud pública en la actualidad, tanto por su elevada prevalencia<sup>1-4</sup> como por su importante morbilidad cardiovascular y los costes sociales y económicos que conlleva su aparición<sup>5</sup>. Se estima, además, que el envejecimiento progresivo de la población y el aumento de la prevalencia de procesos como la diabetes y la hipertensión podrían duplicar la incidencia de ERC en las próximas décadas<sup>1,5,6</sup>. Las complicaciones cardiovasculares son la principal causa de muerte en los pacientes con ERC y se recomienda que se les considere un grupo de alto riesgo cardiovascular. Esta asunción implica un abordaje precoz, decidido y multifactorial de los factores de riesgo cardiovascular para intentar reducir la elevada morbilidad que presentan<sup>7</sup>. También se ha demostrado que la insuficiencia renal (IR) se comporta como un factor de riesgo cardiovascular independiente, y este hecho es evidente desde las fases iniciales de la ERC<sup>8,9</sup>. En el último informe del Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC) se incluye por primera vez la IR como un factor mayor de riesgo cardiovascular, y se considera que los pacientes que la presentan son tributarios de medidas de prevención secundaria cardiovascular<sup>10</sup>.

La determinación aislada de la creatinina plasmática es el método más universal para valorar la función renal, pero su relación con el filtrado glomerular (FG) es escasa, sobre todo en ancianos y especialmente en mujeres<sup>1</sup>. Por este motivo se recomienda estimar el FG a partir de las ecuaciones basadas en la creatinina sérica, como la MDRD simplificada, derivada del estudio Modification of Diet in Renal Disease<sup>11</sup>, y la de Cockcroft-Gault<sup>12</sup>. La clasificación actual de la ERC sigue las recomendaciones de las guías K-DOQI de la National Kidney Foundation<sup>13,14</sup>. En estas guías se propone clasificar la ERC en 5 estadios en función del FG, lo que toda la comunidad nefrológica ha aceptado rápidamente<sup>5</sup>.

La estimación del riesgo cardiovascular es la forma más coste-efectiva para se-

lecciónar las modalidades terapéuticas de intervención en prevención primaria cardiovascular<sup>15</sup>. La función original de Framingham sobreestima el riesgo coronario en población mediterránea, lo que ha justificado diferentes calibraciones y adaptaciones en población española<sup>16,17</sup>. La función calibrada de REGICOR se ha validado recientemente en España<sup>18</sup>, pero se desconoce su capacidad predictiva en subgrupos de población como los pacientes con IR.

El presente trabajo se diseñó con los siguientes objetivos: *a)* evaluar si la IR se comporta como un factor de riesgo cardiovascular independiente en una cohorte de pacientes de 35-74 años seguidos durante 10 años en un centro de atención primaria, y *b)* analizar la capacidad predictiva de las funciones de riesgo coronario original y calibrada de Framingham en esta población.

## Pacientes y método

Se ha realizado un estudio retrospectivo de una cohorte de pacientes de 35 a 74 años de edad atendidos en un centro de salud, sin antecedentes conocidos de cardiopatía isquémica ni de otras enfermedades cardiovasculares y con registro en su historia clínica, entre el 1 de enero de 1990 y el 31 de diciembre de 1994, de las variables necesarias para estimar el FG con la fórmula de Cockcroft-Gault<sup>12</sup> y para calcular el riesgo coronario (RC) en las tablas de Framingham-Wilson<sup>19</sup> y REGICOR<sup>16</sup>: edad, sexo, peso, estatura, creatinina plasmática, cifra de presión arterial sistólica (PAS) y diastólica, colesterol total, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y consumo de tabaco. En total se incluyó a 912 pacientes (un 9% de la población de esa franja de edad), de los que se recogieron además las siguientes variables: glucemia, índice de masa corporal (IMC), triglicéridos, colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad, consumo de fármacos hipolipemiantes y de antihipertensivos.

Se consideraron 5 estadios en la ERC y se aplicó el término de IR cuando el FG estimado fue menor de 60 ml/min (pacientes con ERC en estadios 3-5)<sup>20</sup>. Se consideraron pacientes con RC alto aquellos que presentaron un riesgo del 20% o superior en las tablas de Framingham-Wilson<sup>19</sup> y del 10% o superior en las tablas de Framingham-REGICOR<sup>16</sup>. Se eligió el dintel  $\geq 10\%$  para calificar de alto el RC en las tablas de Framingham-REGICOR<sup>16</sup> porque en éstas no hay ninguna recomendación que indique a partir de qué nivel de riesgo es preciso realizar la intervención preventiva, por lo que la traslación directa del umbral del 20% de las tablas de Framingham para catalogar a las personas de alto riesgo puede no ser adecuada<sup>21,22</sup>.

El período de seguimiento fue de 10 años y los episodios coronarios investigados se incluyeron para el cálculo del RC total en ambas funciones: angina e infarto agudo de miocardio fatal y no fatal. Para aceptar que un episodio era de origen coronario se exigió la confirmación de su diagnóstico en el ámbito especializado o en el hospital de referencia mediante las pruebas pertinentes. De igual manera, para aceptar que una muerte era de origen coronario era preciso comprobarlo en el registro del hospital o en el certificado de defunción, e incluso telefonear a los familiares para confirmarlo.

## Análisis estadístico

Para el procesamiento y el análisis de los datos se utilizó el paquete SPSS versión 12.0 para Windows y el programa Epi-Info versión 6.0.4. En el análisis estadístico se utilizaron distintos parámetros descriptivos: media, desviación estándar, intervalos de confianza [IC] del 95% y cálculo de proporciones. La

TABLA 1

### Características generales de los pacientes con y sin criterios de insuficiencia renal (IR)

	Total (n = 912)	Con IR (n = 123)	Sin IR (n = 789)	p
Edad (años)	55,7 (10,0)	64,6 (7,7)	54,4 (9,6)	< 0,001
Varones	396 (43,4%)	31 (25,2%)	365 (46,3%)	< 0,001
PAS (mmHg)	142,0 (21,0)	146,9 (21,6)	141,2 (20,8)	< 0,001
PAD (mmHg)	85,6 (11,3)	83,0 (10,9)	86,0 (11,3)	< 0,01
Colesterol total (mg/dl)	242,9 (40,7)	249,0 (42,8)	241,9 (40,3)	0,064
cHDL (mg/dl)	51,3 (15,0)	56,5 (15,5)	50,5 (14,8)	< 0,001
cLDL (mg/dl)	164,2 (38,9)	167,6 (40,9)	163,6 (38,7)	0,329
Triglicéridos (mg/dl)	136,9 (78,1)	124,9 (61,9)	138,7 (80,1)	< 0,05
Glucemia (mg/dl)	116,4 (39,8)	115,8 (34,8)	116,5 (40,5)	0,366
Creatinina (mg/dl)	1,01 (0,18)	1,13 (0,23)	0,96 (0,16)	< 0,01
IMC	28,6 (4,4)	25,7 (3,5)	29,1 (4,4)	< 0,001
Diabéticos	217 (23,8%)	31 (25,2%)	186 (23,6%)	0,639
Fumadores	220 (24,1%)	14 (11,4%)	206 (26,1%)	< 0,001
Fármacos antihipertensivos	371 (40,7%)	75 (61,0%)	296 (37,5%)	< 0,001
Fármacos hipolipemiantes	186 (20,4%)	37 (30,1%)	149 (18,9%)	< 0,01
Aclaramiento de creatinina en la ecuación de Cockcroft-Gault (ml/min)	83,0 (22,1)	52,0 (6,4)	87,9 (19,7)	< 0,001
Riesgo medio en Framingham-REGICOR	6,7 (5,4)	7,5 (6,1)	6,6 (5,2)	0,092
Riesgo medio en Framingham-Wilson	16,9 (12,8)	18,3 (14,5)	16,7 (12,5)	0,412
Episodios coronarios	94 (10,3%)	22 (17,9%)	72 (9,1%)	< 0,01
Episodios cerebrales	36 (3,9%)	6 (4,9%)	30 (3,8%)	0,616
Episodios cardiovasculares	121 (13,3%)	26 (21,1%)	95 (12,0%)	< 0,01
Fallecimientos de origen cardiovascular	10 (1,1%)	3 (2,4%)	7 (0,9%)	0,141

Los valores se expresan como media (desviación estándar) o número de pacientes (porcentaje). cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; IMC: índice de masa corporal; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

normalidad de las variables numéricas se analizó con las pruebas de Kolmogorov-Smirnov y de la homocedasticidad. En el análisis bivariante se aplicaron las pruebas de la  $\chi^2$  y ANOVA (F) o sus homólogos tests no paramétricos cuando los datos no siguieron una distribución normal (U de Mann-Whitney). Se aplicaron técnicas de regresión logística binaria para valorar la asociación independiente de las variables significativas en el análisis univariante con la presencia de eventos cardiovasculares. El estudio de la supervivencia se realizó con el método de Kaplan-Meier y se utilizó el estadígrafo de Breslow en la comparación de curvas, previo análisis de la proporcionalidad de los riesgos mediante un modelo de riesgos proporcionales de Cox.

## Resultados

Un total de 123 pacientes (el 13,5% de la cohorte) cumplían criterios de IR (todos ellos con ERC en estadio 3). Estos pacientes tenían más edad, cifras más elevadas de PAS, de cHDL y de creatinina plasmática, y menor IMC y porcentaje de tabaquismo. Entre ellos también era mayor el porcentaje de los que tomaban fármacos antihipertensivos e hipolipemiantes. En la población con IR la tasa final de episodios cardiovasculares fue superior: un 21,1 frente a un 12,0% ( $p < 0,01$ ; riesgo relativo = 1,76; IC del 95%, 1,19-2,59). Además, se duplicó el porcentaje de episodios coronarios (un 17,9 frente a un 9,1%;  $p < 0,01$ ; riesgo relativo = 1,96; IC del 95%, 1,26-3,04) (tabla 1). En el análisis de Kaplan-Meier (fig. 1) se confirmó la mayor probabilidad de los pacientes con IR de presentar episodios cardiovasculares y coronarios ( $p < 0,01$ ). Sin embargo, no hubo diferencias significativas en los riesgos asignados a los pacientes con y sin ERC por las funciones de Framingham-Wilson (un 18,3 frente a

un 16,7%;  $p = 0,412$ ) y REGICOR (un 7,5 frente a un 6,6%;  $p = 0,092$ ). La función de Framingham-Wilson predijo adecuadamente el RC de la población con IR (el 18,3 frente al 17,9%;  $p = 0,869$ ), mientras que la función de Framingham-REGICOR lo infravaloró (el 7,5 frente al 17,9%;  $p < 0,05$ ). En los pacientes sin IR la función de Wilson sobrevaloró el RC (el 16,7 frente al 9,1%;  $p < 0,001$ ), en tanto que REGICOR rozó la infraestimación (el 6,6 frente al 9,1%;  $p = 0,061$ ) (tabla 1). Las curvas de eficacia diagnóstica para las funciones de Framingham-Wilson y REGICOR fueron similares en los pacientes con IR, con un área bajo la curva de 0,61 (IC del 95%, 0,47-0,75) en la función de Framingham-Wilson y 0,62 (IC del 95%, 0,48-0,76) en REGICOR. También fueron similares en el conjunto de la cohorte (fig. 2) y en el subgrupo de pacientes sin IR, con un área de 0,70 en ambos casos.

La comparación entre varones y mujeres con IR (tabla 2) reveló mayores cifras de creatinina (1,3 frente a 1,1 mg/dl;  $p < 0,001$ ) y porcentajes superiores de tabaquismo (el 32,3 frente al 4,3%;  $p < 0,001$ ) y diabetes (un 38,7 frente al 20,7%;  $p < 0,05$ ) en los varones, y cifras superiores de cHDL (58,6 frente a 50,5 mg/dl;  $p < 0,01$ ) en las mujeres. Al finalizar el seguimiento no hubo diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de episodios coronarios (un 22,7 frente al 16,3%;  $p = 0,430$ ) o cardiovasculares (un 29,0 frente al 18,5%;  $p = 0,213$ ) entre varones y mujeres con IR, aunque las 2 funciones de riesgo asignaron un mayor RC a los primeros.

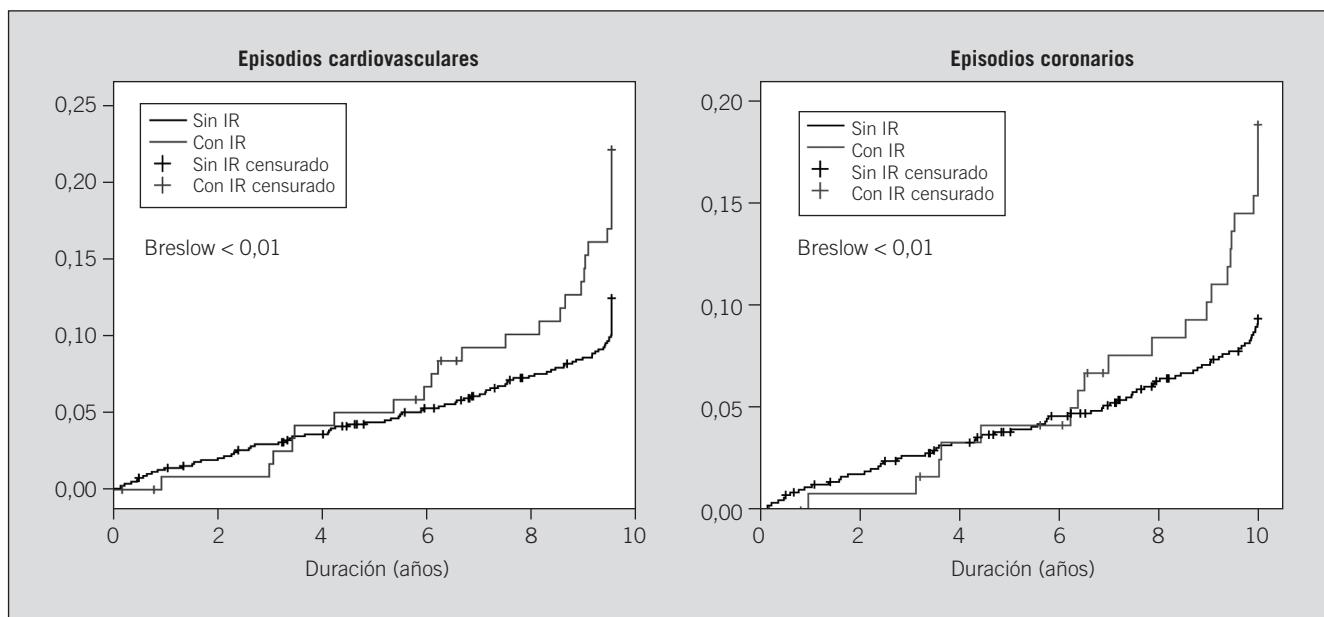


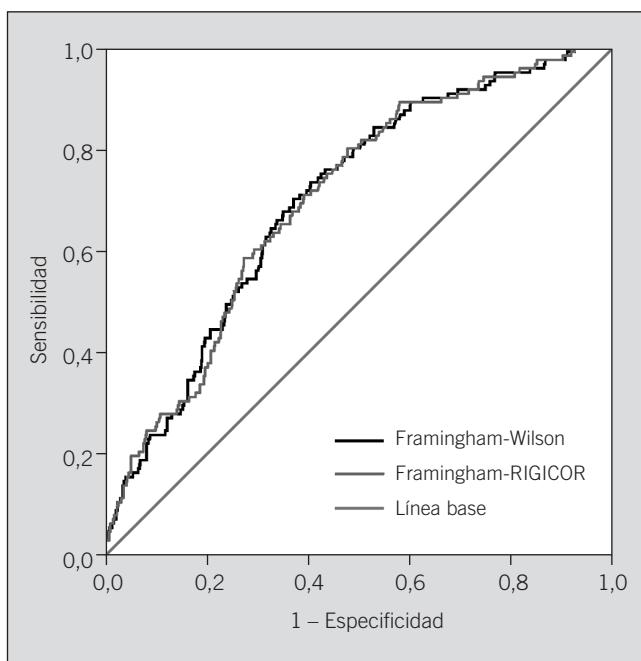
Fig. 1. Curvas de probabilidad de presentar episodios cardiovasculares mediante análisis de Kaplan-Meier en pacientes con y sin insuficiencia renal (IR).

En la población sin IR (tabla 3) los varones presentaron valores más elevados de triglicéridos (162,3 frente a 118,3 mg/dl;  $p < 0,001$ ), glucemia (117,3 frente a 115,8 mg/dl;  $p < 0,01$ ), creatinina (1,1 frente a 0,9 mg/dl;  $p < 0,001$ ) y FG (93,2 frente a 83,2 ml/min;  $p < 0,001$ ), así como un mayor porcentaje de tabaquismo (un 44,7 frente al 10,1%;  $p < 0,001$ ), y las mujeres, mayor edad (55,8 frente a 52,7 años;  $p < 0,001$ ), cifras superiores de PAS (143,0 frente a 139,1 mmHg;  $p < 0,01$ ), de cHDL (55,4 frente a 44,8 mg/dl;  $p < 0,001$ ) e IMC (29,7 frente a 28,4;  $p < 0,001$ ). La función de Wilson sobreestimó el RC en varones y mujeres sin ERC (el 22,1 frente al 13,2%;  $p < 0,01$ , y un 12,0 frente al 5,7%;  $p < 0,01$ , respectivamente) y la de REGICOR lo infravaloró en varones (un 8,1 frente al 13,2%;  $p < 0,05$ ) y lo estimó adecuadamente en mujeres (el 5,2 frente al 5,7%;  $p = 0,764$ ).

La comparación entre los pacientes con y sin episodios cardiovasculares reveló mayor edad, cifras más elevadas de presión arterial y de glucemia, mayor porcentaje de diabetes, tabaquismo y tratamiento con fármacos antihipertensivos entre los que presentaron episodios cardiovasculares, así como un mayor RC en las funciones de Framingham-Wilson y REGICOR (tabla 4).

En el análisis multivariante mediante regresión logística binaria se mantuvieron como variables predictoras de episodios cardiovasculares la edad, el tabaquismo, la diabetes, la creatinina y la PAS. Al eliminar del modelo la edad, la creatinina y el IMC (al estar incluidos en la fórmula de Cockroft-Gault), las variables predictoras

Fig. 2. Curvas de eficacia diagnóstica de las ecuaciones de Framingham-Wilson y REGICOR en la cohorte.



de acontecimientos cardiovasculares resultaron ser el tabaquismo (*odds ratio* [OR] = 2,17; IC del 95%, 1,38-3,35), la diabetes (OR = 2,08; IC del 95%, 1,37-3,15), la IR (OR = 1,83; IC del 95%, 1,10-3,06), el tratamiento antihipertensivo (OR = 2,03; IC del 95%, 1,32-3,12) y la hipertensión arterial (OR = 2,06; IC del 95%, 1,06-4,05).

## Discusión

Los pacientes con IR, definida como la presencia mantenida de parámetros de

lesión renal, como microalbuminuria o proteinuria, o por un FG o aclaramiento de creatinina estimados menores de 60 ml/min, tienen un riesgo mayor de presentar enfermedades cardiovasculares (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, arteriopatía periférica e insuficiencia cardíaca)<sup>9,23,24</sup>. La enfermedad cardiovascular en estos pacientes no se explica únicamente por la elevada prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular clásicos, y se postula que factores relacionados con el estado urémico (anemia, estado hiperdinámico, alteracio-

TABLA 2

## Perfil de los varones y las mujeres con insuficiencia renal

	Varones (n = 31)	Mujeres (n = 92)	p
Edad (años)	65,9 (7,2)	64,2 (7,8)	0,226
PAS (mmHg)	150,6 (16)	145,7 (23,1)	0,201
PAD (mmHg)	83,9 (9,8)	82,7 (11,3)	0,528
Colesterol total (mg/dl)	243,3 (36,4)	250,9 (44,8)	0,463
cHDL (mg/dl)	50,5 (16,7)	58,6 (14,6)	< 0,01
cLDL (mg/dl)	164,2 (33,7)	168,7 (43,2)	0,604
Triglicéridos (mg/dl)	145,9 (75,0)	117,9 (55,6)	0,073
Glucemia (mg/dl)	126,4 (38,6)	112,3 (32,9)	< 0,05
Diabéticos	12 (38,7%)	19 (20,7%)	< 0,05
Creatinina (mg/dl)	1,35 (0,25)	1,06 (0,18)	< 0,001
IMC	25,1 (3,1)	26,0 (3,7)	0,218
Fumadores	10 (32,3%)	4 (4,3%)	< 0,001
Fármacos antihipertensivos	19 (61,3%)	56 (60,9%)	0,967
Fármacos hipolipemiantes	6 (19,4%)	31 (33,7%)	0,177
Aclaramiento de creatinina en la ecuación de Cockcroft-Gault (ml/min)	52,1 (6,7)	52,0 (6,4)	0,912
Riesgo medio en Framingham-REGICOR	14,3 (7,8)	5,2 (3,0)	< 0,001
Riesgo medio en Framingham-Wilson	36,5 (16,3)	12,2 (6,6)	< 0,001
Episodios coronarios	7 (22,7%)	15 (16,3%)	0,430
Episodios cerebrales	3 (9,7%)	3 (3,3%)	0,151
Episodios cardiovasculares (%)	9 (29,0%)	17 (18,5%)	0,213
Fallecimientos de origen cardiovascular	2 (6,5%)	1 (1,1%)	0,156

Los valores se expresan como media (desviación estándar) o número de pacientes (porcentaje). cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; IMC: índice de masa corporal; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

TABLA 3

## Perfil de los varones y las mujeres sin insuficiencia renal

	Varones (n = 365)	Mujeres (n = 424)	p
Edad (años)	52,7 (9,9)	55,8 (9,1)	< 0,001
PAS (mmHg)	139,1 (20,2)	143,0 (21,2)	< 0,01
PAD (mmHg)	85,9 (11,9)	86,0 (10,8)	0,948
Colesterol total (mg/dl)	240,3 (41,7)	243,4 (39,1)	0,309
cHDL (mg/dl)	44,8 (11,7)	55,4 (15,5)	< 0,001
cLDL (mg/dl)	163,0 (39,6)	164,1 (37,9)	0,634
Triglicéridos (mg/dl)	162,3 (92,6)	118,3 (60,6)	< 0,001
Glucemia (mg/dl)	117,3 (31,4)	115,8 (47,0)	< 0,01
Diabéticos	92 (25,2%)	94 (22,2%)	0,317
Creatinina (mg/dl)	1,07 (0,15)	0,87 (0,12)	< 0,01
IMC	28,4 (3,7)	29,7 (4,9)	< 0,01
Fumadores	163 (44,7%)	43 (10,1%)	< 0,001
Fármacos antihipertensivos	129 (35,3%)	167 (39,4%)	0,242
Fármacos hipolipemiantes	75 (20,5%)	74 (17,5%)	0,357
Riesgo medio en Framingham-REGICOR	8,1 (6,1)	5,2 (3,9)	< 0,001
Riesgo medio en Framingham-Wilson	22,1 (14,1)	12,0 (8,5)	< 0,001
Aclaramiento de creatinina en la ecuación de Cockcroft-Gault (ml/min)	93,2 (19,9)	83,2 (18,3)	< 0,001
Episodios coronarios	48 (13,2%)	24 (5,7%)	< 0,001
Episodios cerebrales	12 (3,3%)	18 (4,2%)	0,483
Episodios cardiovasculares	57 (15,6%)	38 (5,0%)	< 0,01
Fallecimientos de origen cardiovascular	5 (1,4%)	2 (0,5%)	0,259

Los valores se expresan como media (desviación estándar) o número de pacientes (porcentaje). cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; IMC: índice de masa corporal; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

nes del metabolismo calcio-fósforo, acumulación de inhibidores de la síntesis de óxido nítrico, etc.) podrían explicar esta mayor morbimortalidad cardiovascular<sup>7,25</sup>. De hecho, se considera que la IR constituye un factor de riesgo cardiovascular independiente<sup>8,9</sup>, lo que justificaría la relación gradual e independiente encontrada entre la reducción del FG y el mayor riesgo de muerte, episodios cardiovasculares y hospitalización<sup>24,26,27</sup>. El séptimo informe<sup>10</sup> del JNC incluye la IR como un factor mayor de riesgo cardiovascular, y existe cierto consenso en catalogar como de alto riesgo cardiovascular a los pacientes con ERC y considerarlos, por lo que se refiere al tratamien-

to, como objetivo de prevención secundaria<sup>20</sup>.

La prevalencia del 13,5% de IR hallada en nuestra cohorte está en el intervalo de lo encontrado por otros autores<sup>2,3,4,28</sup>, si bien hay que tener en cuenta que nuestra población no es aleatoria, sino una población con historia clínica en el centro de salud. Esta circunstancia justifica la mayor prevalencia respecto al 2-5% encontrada en estudios poblacionales<sup>29</sup> o en población laboral<sup>30</sup>.

En nuestro estudio la tasa de episodios cardiovasculares casi se duplicó en los pacientes con IR (el 21,1 frente al 12,0%). En el modelo de regresión logística se observó que la IR, definida con la

estimación del FG en la fórmula de Cockcroft-Gault, se comporta como un factor más de riesgo cardiovascular (OR = 1,83; IC del 95%, 1,10-3,06), junto con la edad, la diabetes, el tabaquismo y la hipertensión arterial. También la presencia de IR incrementó en un 96% el riesgo de tener un episodio coronario. Estos datos, obtenidos en el modelo de regresión logística, coinciden con lo referido por otros autores<sup>31</sup> y apoyan que se contemple la IR como un importante factor de riesgo cardiovascular desde sus estudios iniciales<sup>8,9</sup>. La tasa de episodios coronarios encontrada en los pacientes con IR (17,9%) no superó el umbral del 20%; en cambio, el porcentaje de episodios cardiovasculares totales (21,1%) sí lo sobrepasó (tabla 1), lo que apoya que se catalogue a los pacientes con IR como de alto riesgo cardiovascular en los distintos procesos que conlleven una estratificación de dicho riesgo<sup>20</sup>. En el estudio también se encontró una tendencia a un número de fallecimientos de origen cardiovascular 2 veces superior en los pacientes con IR (el 2,4 frente al 0,9%; p = 0,141) (tabla 1), lo que coincide con lo publicado por otros autores<sup>9,23,24</sup>. La estimación del FG mediante la fórmula MDRD aportó resultados similares en cuanto a la incidencia de episodios cardiovasculares en los pacientes con y sin IR.

En los pacientes sin IR se observó un mayor riesgo de episodios coronarios (el 13,2 frente al 5,7%; p < 0,001) y cardiovasculares (el 15,6 frente al 5,0%; p < 0,01) en los varones respecto a las mujeres (tabla 3). Sin embargo, en los pacientes con IR (tabla 2) las diferencias encontradas entre varones y mujeres no fueron estadísticamente significativas ni en el porcentaje de episodios coronarios (el 22,7 frente al 16,3%; p = 0,430) ni en el total de episodios cardiovasculares (el 29,0 frente al 18,5%; p = 0,213). Estos datos inducen a pensar que quizás la IR, al igual que ocurre con la diabetes, tiende a igualar los riesgos cardiovasculares en ambos sexos, lo que refuerza su importancia como posible equivalente de RC y la necesidad de adoptar estrategias terapéuticas de prevención secundaria. Las funciones de Framingham-Wilson y REGICOR asignaron un RC alto a los pacientes que habían tenido episodios cardiovasculares y un RC no alto a quienes no los presentaron.

Los pacientes con IR tenían mayor edad y cifras de PAS, pero mejores valores de cHDL, IMC y tabaquismo, lo que puede explicar que las funciones de riesgo, sobre todo la de Framingham-Wilson, no les asignen un mayor RC respecto a los pacientes sin IR. La función de REGICOR infravaloró el RC en los pacientes con IR (el 7,5 frente al 17,9%; p < 0,05), mientras que la de Framingham-Wilson lo so-

TABLA 4

## Características de los pacientes con y sin episodios cardiovasculares

	Total (n = 912)	Con episodios (n = 121)	Sin episodios (n = 791)	p
Edad (años)	55,8 (10,0)	61,2 (8,5)	54,9 (10,0)	< 0,01
PAS (mmHg)	142,0 (21,0)	151,9 (28,1)	140,5 (20,5)	< 0,01
PAD (mmHg)	85,6 (11,3)	89,3 (12,6)	85,0 (11,0)	0,568
Colesterol total (mg/dl)	242,9 (40,7)	239,6 (42,4)	243,4 (40,5)	0,214
chDL (mg/dl)	51,3 (15,0)	48,5 (11,4)	51,8 (15,5)	0,055
cLDL (mg/dl)	164,2 (39,0)	162,8 (39,7)	164,4 (38,9)	0,537
Triglicéridos (mg/dl)	136,9 (78,1)	140,6 (66,5)	136,4 (79,7)	0,173
Glucemia (mg/dl)	116,4 (39,8)	128,5 (43,8)	114,5 (38,8)	< 0,05
Diabéticos	217 (23,8%)	48 (39,7%)	169 (21,4%)	< 0,001
Creatinina (mg/dl)	1,01 (0,18)	1,05 (0,22)	0,98 (0,18)	0,117
IMC	28,6 (4,4)	29,7 (4,9)	28,5 (4,4)	< 0,05
Fumadores	220 (24,1%)	39 (32,2%)	181 (22,9%)	< 0,05
Fármacos antihipertensivos	371 (40,7%)	75 (62,0%)	296 (37,4%)	< 0,001
Fármacos hipolipemiantes	186 (24,4%)	26 (21,5%)	160 (20,2%)	0,497
Riesgo medio en Framingham-REGICOR	6,7 (5,4)	9,9 (6,7)	6,2 (5,0)	< 0,001
Riesgo medio en Framingham-Wilson	16,9 (12,8)	24,5 (15,2)	15,7 (12,0)	< 0,001
Aclaramiento de creatinina en la ecuación de Cockcroft-Gault (ml/min)	83,0 (22,1)	77,6 (21,4)	83,9 (22,2)	0,117

Los valores se expresan como media (desviación estándar) o número de pacientes (porcentaje). chDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; IMC: índice de masa corporal; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

brestimó en paciente sin IR (el 16,7 frente al 9,1%; p < 0,05) (tabla 1). Sin embargo, ambas funciones habían asignado un RC significativamente más alto a los pacientes que presentaron episodios cardiovasculares. El RC estimado los habría ubicado en la categoría de pacientes de riesgo alto, y por lo tanto candidatos a medidas de prevención secundaria cardiovascular, tanto en la función de Framingham-Wilson (riesgo medio del 24,5%) como prácticamente también en la de REGICOR (riesgo medio del 9,9%) (tabla 4). Estos datos, en conjunto, avalan la utilidad de la estimación del RC en las funciones analizadas, aun cuando sus parámetros de validez son discretos. Sin embargo, probablemente la estimación del riesgo cardiovascular sea una herramienta insuficiente para identificar con certeza a los pacientes que van a desarrollar un episodio cardiovascular<sup>32</sup>.

Nuestro estudio tiene limitaciones. La población incluida no se eligió aleatoriamente, sino en función de que tuviera una historia clínica donde constara la información necesaria para estimar el FG con la fórmula de Cockroft-Gault y para calcular el RC en las 2 funciones analizadas. El inicio de la recogida de los datos coincide con los primeros años de la reforma sanitaria y la puesta en funcionamiento de los centros de salud. En este contexto se comprende la mayor prevalencia y valores medios de los factores de riesgo de nuestra cohorte, y en alguna medida las mayores tasas de enfermedades cardiovasculares. También podría explicarse que el incremento del riesgo cardiovascular en los pacientes con IR se produce a partir de los 4-5 años, tal como indica la observación de las curvas

de supervivencia. Sin embargo, estos aspectos no interfieren en los objetivos del estudio, aunque este tipo de selección de pacientes limita su validez externa. La inclusión de los pacientes que estaban en tratamiento con hipolipemiantes o antihipertensivos implica un riesgo global sesgado en la cohorte frente a los que no tomaban fármacos. Este hecho no invalida la comparación entre las funciones de riesgo al valorarse simultáneamente a todos los pacientes<sup>33</sup>, y tampoco la importancia de la IR como factor de riesgo cardiovascular, puesto que tras excluir a los pacientes con tratamiento farmacológico antihipertensivo y/o hipolipemante se mantuvo la tendencia a un mayor porcentaje de episodios cardiovasculares en la población con IR. Por otra parte, al tratarse de un estudio de cohortes históricas no hubo más pérdidas de seguimiento que los pacientes censurados, fallecidos antes de la finalización del estudio por causas de origen no cardiovascular. En nuestro caso fueron 55 pacientes, la mayoría varones (70,9%), con más edad, IMC, cifras de PAS, porcentaje de tabaquismo y de diabetes que los pacientes no censurados.

Finalmente, otra limitación de este tipo de estudios podría ser las inadecuadas identificación y cuantificación de los episodios cardiovasculares acaecidos durante el seguimiento de la cohorte. Sin embargo, la búsqueda y la confirmación de los episodios cardiovasculares fueron rigurosas, consultando historias, archivos hospitalarios, el registro civil e incluso telefoneando a los familiares; además, resulta difícil que acontecimientos de esa naturaleza pasen inadvertidos durante un seguimiento de 10 años.

En síntesis, nuestro estudio confirma que los pacientes con IR constituyen una población de alto riesgo para el desarrollo de episodios cardiovasculares y que la IR se comporta como un importante factor de riesgo cardiovascular en población de 35-74 años de edad.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. De Francisco ALM, Otero A. Epidemiología de la enfermedad renal crónica en España. *Nefrología*. 2003;23:475-7.
2. Otero A, Abelleira A, Gayoso P. Enfermedad renal crónica oculta y factores de riesgo vascular asociados. Estudio epidemiológico. *Nefrología*. 2005;25:275-86.
3. Otero A, Gayoso P, García F, De Francisco ALM. Epidemiology of chronic renal disease in the Galician population: results of the pilot Spanish EPIRE study. *Kidney Int*. 2005;99 Suppl:16-9.
4. Simal F, Martín JC, Bellido J, Arzúa D, Mena FJ, González I, et al. Prevalencia de la enfermedad renal crónica leve y moderada en población general. Estudio Hortega. *Nefrología*. 2004;24:329-37.
5. Alcazar R, De Francisco ALM. Acción estratégica de la SEN frente a la enfermedad renal. *Nefrología*. 2006;26:1-4.
6. Verhave JC, Fesler P, Ribstein J, Du Cailar G, Mimran A. Estimation of renal function in subjects with normal serum creatinine levels: influence of age and body mass index. *Am J Kidney Dis*. 2005;46:233-41.
7. Cases A, Vera M, López-Gómez JM. Riesgo cardiovascular en pacientes con insuficiencia renal crónica. Pacientes en tratamiento sustitutivo renal. *Nefrología*. 2002;22 Supl 1:68-74.
8. 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*. 2001;134:629-36.
9. Henry RM, Kostense PJ, Bos G, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ, et al. Mild renal insufficiency is associated with increased cardiovascular mortality: the HOORN study. *Kidney Int*. 2002;62:1402-7.
10. Chobanian A, Bakris GL, Black HR, Cushman W, Green LA, Izzo JL, et al. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The 7 JNC. *JAMA*. 2003;289:2560-72.
11. Vervoot G, Willems HL, Wetzels JFM. Assessment of glomerular filtration rate in healthy subjects and normoalbuminuric diabetic patients: validity of a new (MDRD) prediction equation. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17:1909-13.
12. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16:31-41.
13. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002;39 Suppl 1:1-266.
14. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med*. 2003;139:137-47.
15. Villar F. La prevención cardiovascular en España. Promoviendo el uso de las recomendaciones. *Rev Esp Salud Pública*. 2004;78:421-34.
16. Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovas J, Cordón F, et al. Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56:253-61.
17. Aranceta J, Pérez C, Foz M, Mantilla T, Serra L, Moreno B, et al; y grupo DORICA. Tablas de evaluación del riesgo coronario adaptadas a la población española. Estudio DORICA. *Med Clin (Barc)*. 2004;123:686-91.

18. Marrugat J, Subirana I, Comín E, Cabezas C, Vils J, Elosua R, et al, for the VERIFICA (Validez de la Ecuación de Riesgo Individual de Framingham de Incidentes Coronarios Adaptada) investigators. Validity of an adaptation of the Framingham cardiovascular risk function: the VERIFICA study. *J Epidemiol Community Health.* 2007; 61:40-7.
19. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation.* 1998;97:1837-47.
20. Marín R, Goicochea MA, Gorostidi M, Cases A, Díez J, Escolar G, et al. Guía de la Sociedad Española de Nefrología sobre riñón y enfermedad cardiovascular. Versión abreviada. *Nefrología.* 2006;26:31-44.
21. Baena Díez JM, Del Val García JL, Salas Gaetgens LH, Sánchez Pérez R, Altes Vaques E, Deixens Martínez B, et al. Comparación de los modelos SCORE y REGICOR para el cálculo del riesgo cardiovascular en sujetos sin enfermedad cardiovascular atendidos en un centro de salud de Barcelona. *Rev Esp Salud Pública.* 2005; 79:453-64.
22. Ramos R, Marrugat J. Valoración del riesgo cardiovascular en la población. En: Del Río Ligorit A, editor. *Manual de cardiología preventiva.* Madrid: SMC; 2005. p. 43-5.
23. Muntner P, He J, Hamm L, Loria C, Whelton PK. Renal insufficiency and subsequent death resulting from cardiovascular disease in the United States. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13:745-53.
24. Santopinto JJ, Fox KA, Goldberg RJ, Budaj A, Piñero G, Avezum A, et al. Creatinine clearance and adverse hospital outcomes in patients with acute coronary syndromes: findings from the global registry of acute coronary events (GRACE). *Heart.* 2003;89:1003-8.
25. Segura J, García JA, Ruilope LM. Relevancia de la insuficiencia renal en el pronóstico cardiovascular de los pacientes con hipertensión arterial esencial. *Med Clin (Barc).* 2004;123:143-8.
26. Anavekar NS, McMurray JJV, Velázquez EJ, Solomon SD, Kober L, Rouleau JL, et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2004;351:1285-95.
27. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004;351:1296-305.
28. Fernández-Fresnedo G, De Francisco ALM, Rodrigo E, Piñera C, Herraez I, Ruiz JC, et al. Insuficiencia renal oculta por valoración de la función renal mediante la creatinina sérica. *Nefrología.* 2002;22:144-51.
29. Coresh J, Byrd-Holt D, Astor BC, Briggs JP, Eggers PW, Lacher DA, et al. Chronic kidney disease awareness, prevalence, and trends among US adults, 1999 to 2000. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:180-8.
30. Cordero A, Laclaustra M, León L, Casasnovas JA, Grima A, Nájar M, et al. Factores de riesgo cardiovascular y síndrome metabólico asociados a la disfunción renal subclínica: subanálisis del Registro MESYAS. *Med Clin (Barc).* 2005;125: 653-8.
31. Herrero P, Marín R, Fernández Vega F, Gorostidi M, Riesgo A, Vázquez J, et al. Función renal y riesgo cardiovascular en pacientes con hipertensión arterial esencial. Estudio FRESHA. *Nefrología.* 2006;26:330-8.
32. Ruilope LM, Brotons C. Atención primaria e identificación precoz del riesgo cardiovascular elevado. *Med Clin (Barc).* 2007;128:135-6.
33. Fornasini M, Brotons C, Sellarés J, Martínez M, Galán ML, Sáenz I, et al. Consequences of using different methods to assess cardiovascular risk in primary care. *Fam Pract.* 2006;23: 28-33.